Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ®)

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 4 A

Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis und der juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **7**
Abkürzungsverzeichnis **8**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **10**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 11
4.2 Methodik 27
4.2.1 Fragestellung 27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 29
4.2.3 Informationsbeschaffung 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 47
4.2.5.3 Meta-Analysen 48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 57
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 58
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 63
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 64
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 68
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 70

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 71
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 71
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 71
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 71
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 72
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 77
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 79
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 81
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 82
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 82
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 85
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 85
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 85
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 85
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 85
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 86
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 87
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 88
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 88
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 88
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 88
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 89
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 89
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 89
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 90
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 90
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 91
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 91
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 91
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 98
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 99
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 99
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 99
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 100
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 100
4.6 Referenzliste ... 101
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 106

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 116
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 119
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 127
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 193
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 196

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – *Teilpopulation 1* 13

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – *Teilpopulation 2* 15

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 1* 16

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 2* 18

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 1* 19

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 2* 21

Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – *Teilpopulation 1* 30

Tabelle 4-8: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – *Teilpopulation 2* 32

Tabelle 4-9: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 1* 33

Tabelle 4-10: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 2* 35

Tabelle 4-11: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 1* 36

Tabelle 4-12: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 2* 38

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58

Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 66
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4 -26 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 69
Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 70
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib 78
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT 79
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-33: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 81
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 82
Tabelle 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 82
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 83
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 83
Tabelle 4-38: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 84
Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 86
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 86
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 87

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 87
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 89
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 90
Tabelle 4-45: Wirksamkeit von Tofacitinib in der klinischen Prüfung A3921104..... 96
Tabelle 4-46: Sicherheit von Tofacitinib in der klinischen Prüfung A3921104 97
Tabelle 4-47: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 99
Tabelle 4-48: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT 107
Tabelle 4-49: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - RCT..... 108
Tabelle 4-50: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT 109
Tabelle 4-51: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT mit Tofacitinib für indirekte Vergleiche 110
Tabelle 4-52: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - RCT mit Tofacitinib für indirekte Vergleiche 111
Tabelle 4-53: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT mit Tofacitinib für indirekte Vergleiche..... 112
Tabelle 4-54: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT für indirekte Vergleiche 113
Tabelle 4-55: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - RCT für indirekte Vergleiche 114
Tabelle 4-56: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT für indirekte Vergleiche..... 115
Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 194
Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>..... 197

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – Teilpopulation 1 56

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – Teilpopulation 2 57

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 68

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche – Teilpopulation 1 74

Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche – Teilpopulation 2 75

Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche – Teilpopulation 1 76

Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche – Teilpopulation 2 77

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	*American College of Rheumatology*
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bDMARD	Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (*biological disease-modifying antirheumatic drug*)
BMI	*Body-Mass-Index*
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CHAQ	*Child Health Assessment Questionnaire*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (*disease-modifying antirheumatic drug*)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
ITT	Intention to treat
JAK	Januskinase
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
jPsA	Juvenile Psoriasis-Arthritis
KI	Konfidenzintervall
LS-MW	Least-Squares-Mittelwert
LS-MWD	Least-Squares-Mittelwert-Differenz
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
pJIA	Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Abkürzung	**Bedeutung**
PRCSG	*Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*
PRINTO	*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*
PsA	Psoriasis-Arthritis
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RF-	Rheumafaktor-negativ
RF+	Rheumafaktor-positiv
SEM	Standardfehler des LS-MW
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (*treatment-emergent adverse event*)
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	*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

Patientenpopulation

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. (DMARD = krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum [*disease-modifying antirheumatic drug*])

Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist (1).

Im Folgenden wird das Anwendungsgebiet unter der Kurzbezeichung „pJIA/ jPsA“ zusammengefasst, welche sowohl die aktive polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis als auch die juvenile PsA umfasst.

Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Beurteilung des Zusatznutzens von Tofacitinib hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung der pJIA/ jPsA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden 2 Teilpopulationen betrachtet, die sich hinsichtlich der zVT unterscheiden. Diese entsprechen der Festsetzung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (2) (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1).

Teilpopulation 1

Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben.

Im Folgenden wird für Teilpopulation 1 die Kurzbezeichnung „bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA“ verwendet. (bDMARD = biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum [*biological disease-modifying antirheumatic drug*])

Teilpopulation 2

Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

Im Folgenden wird für Teilpopulation 2 die Kurzbezeichnung „bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA“ verwendet.

Intervention

Die Intervention besteht aus der oralen Gabe von Tofacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit MTX entsprechend der Fachinformation (1).

Vergleichstherapie

Entsprechend der G-BA-Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV (2) wird für die beiden relevanten Teilpopulationen folgende zVT betrachtet (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1):

Teilpopulation 1:

Ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

Teilpopulation 2:

Ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie

Dieser Festlegung folgend, wird im vorliegenden Modul 4 A für jede Teilpopulation ein Vergleich von Tofacitinib mit der jeweiligen zVT angestrebt.

Endpunkte

Unter der Voraussetzung, dass entsprechende Evidenz verfügbar ist, wird im vorliegenden Modul 4 A der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Tofacitinib anhand patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen abgeleitet.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach randomisierten kontrollierten klinischen Prüfungen (*randomized controlled trials*, RCT) gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert. Für den Fall, dass keine RCT für einen direkten Vergleich von Tofacitinib mit der jeweiligen zVT identifiziert werden können, wird nach RCT für indirekte Vergleiche gesucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für klinische Prüfungen

Um klinische Prüfungen zu charakterisieren, die für die Beantwortung der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die klinischen Prüfungen definiert, die für eine Nutzenbewertung relevant sind. Es wird zunächst nach direkt vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib und der zVT im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA gesucht. Die Selektion erfolgt für jede Teilpopulation separat anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-1 (Teilpopulation 1) bzw. Tabelle 4-2 (Teilpopulation 2).

Sollten bei der Suche nach direkt vergleichenden klinischen Prüfungen keine passenden klinischen Prüfungen zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden, wird nach klinischen Prüfungen gesucht, die für indirekte Vergleiche geeignet sind. Dabei wird in einem ersten Schritt nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA gesucht, anschließend in einem zweiten Schritt nach RCT mit der zVT, sofern eine geeignete klinische Prüfung mit Tofacitinib identifiziert wird. Die entsprechend angepassten Ein- und Ausschlusskriterien für RCT für indirekte Vergleiche mit Tofacitinib sind in Tabelle 4-3 (Teilpopulation 1) und Tabelle 4-4 (Teilpopulation 2) dargestellt, die Kriterien für klinische Prüfungen mit der zVT in Tabelle 4-5 (Teilpopulation 1) und Tabelle 4-6 (Teilpopulation 2).

Kriterien zur Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – *Teilpopulation 1*

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler PsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben.	• Andere, nicht für das relevante Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation • Patienten unter 2 Jahren • Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teilpopulationen (2)
2	**Intervention**	Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Keine Therapie mit Tofacitinib gemäß der Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichs-therapie**	ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit	Keine Therapie mit einer der unter „Einschlusskriterien“ genannten Therapieoptionen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (2)
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (3), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Klinische Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
7	**Publikations-typ**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert.

b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(disease-modifying antirheumatic drug)*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; VerfO: Verfahrensordnung; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – *Teilpopulation 2*

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver poly-artikulärer juveniler idio-pathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Poly-arthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler PsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behand-lung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.	• Andere, nicht für das relevante Anwendungs-gebiet entsprechende Patientenpopulation • Patienten unter 2 Jahren • Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teil-populationen (2)
2	**Intervention**	Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Keine Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichs-therapie**	Ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie	Keine Therapie mit einer der unter „Einschlusskriterien“ genannten Therapieoptionen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (2)
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (3), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Klinische Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
7	**Publikations-typ[b]**	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert.

b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; VerfO: Verfahrensordnung; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv

Kriterien zur Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 1*

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver poly-artikulärer juveniler idio-pathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Poly-arthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler PsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben.	• Andere, nicht für das relevante Anwendungs-gebiet entsprechende Patientenpopulation • Patienten unter 2 Jahren • Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teil-populationen (2)
2	**Intervention**	Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Keine Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkung		-
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (3), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Klinische Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
7	**Publikations-typ**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert.

b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

DMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(disease-modifying antirheumatic drug)*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; VerfO: Verfahrensordnung; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 2*

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver poly-artikulärer juveniler idio-pathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Poly-arthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler PsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.	• Andere, nicht für das relevante Anwendungs-gebiet entsprechende Patientenpopulation • Patienten unter 2 Jahren • Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teil-populationen (2)
2	**Intervention**	Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Keine Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkung		-
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (3), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Klinische Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
7	**Publikations-typ**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert.

b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; VerfO: Verfahrensordnung; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv

Kriterien zur Selektion von RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 1*

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver poly-artikulärer juveniler idio-pathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Poly-arthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler PsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben.	• Andere, nicht für das relevante Anwendungs-gebiet entsprechende Patientenpopulation • Patienten unter 2 Jahren • Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teil-populationen (2)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
2	**Intervention**	Ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit	Keine Therapie mit einer der unter „Einschlusskriterien“ genannten Therapieoptionen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (2)
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkung		-
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (3), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Klinische Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer bei im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
7	**Publikations-typ**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert. b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(disease-modifying antirheumatic drug)*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; VerfO: Verfahrensordnung; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv				

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 2*

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver poly-artikulärer juveniler idio-pathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Poly-arthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler PsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.	• Andere, nicht für das relevante Anwendungs-gebiet entsprechende Patientenpopulation • Patienten unter 2 Jahren • Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teil-populationen (2)
2	**Intervention**	Ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie	Keine Therapie mit einer der unter „Einschlusskriterien“ genannten Therapieoptionen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (2)
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkung		-

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (3), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Klinische Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer bei im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
7	**Publikations-typ**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert.

b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(disease-modifying antirheumatic drug)*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; VerfO: Verfahrensordnung; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv

Datenquellen

Mittels den im Abschnitt 4.3.2.1.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregister-suchen konnte weder für Teilpopulation 1 noch für Teilpopulation 2 eine direkt vergleichende RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib und der jeweiligen zVT identifiziert werden (Abschnitt 4.3.1.1). Für einen indirekten Vergleich konnte die klinische Prüfung A3921104 des zu bewertenden Arzneimittels Tofactinib im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA als relevante Datenquelle für Teilpopulation 1 und Teilpopulation 2 identifiziert werden (Abschnitt 4.3.2.1.1). Es konnte jedoch weder für Teilpopulation 1 noch für Teilpopulation 2 eine RCT mit der jeweiligen zVT identifiziert werden, die für einen indirekten Vergleich mit Tofacitinib geeignet ist. Daher kann kein indirekter Vergleich nach den Anforderungen der Nutzen-bewertung durchgeführt und dargestellt werden.

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

Es konnte weder für Teilpopulation 1 noch für Teilpopulation 2 geeignete Evidenz für einen direkten oder indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib mit der jeweiligen zVT identifiziert werden. Daher kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für Tofacitinib kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise entfällt entsprechend.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es konnte weder für Teilpopulation 1 noch für Teilpopulation 2 geeignete Evidenz für einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib mit der jeweiligen zVT identifiziert werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die JIA ist eine Autoimmunerkrankung, die im Kindes- und Jugendalter auftritt und durch eine chronische Gelenkentzündung charakterisiert ist. Sie ist die häufigste rheumatologische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen und umfasst mehrere Subtypen von Arthritiden, die bei Kindern und Jugendlichen vor dem vollendeten 16. Lebensjahr auftreten und eine Dauer von mindestens 6 Wochen sowie eine unklare Ätiologie aufweisen (4, 5). Die Ursachen dieser Autoimmunerkrankung sind bis heute nicht vollständig geklärt. Vermutet wird ein Zusammenspiel von erblicher Veranlagung und äußeren Faktoren wie Entzündungen, psychischen Traumata, Stress und Viren, das zu einer Überaktivierung des Immunsystems führt, welches sich dann gegen körpereigene Strukturen richtet und Entzündungsprozesse an den Gelenken in Gang setzt (6). Die Erkrankung äußert sich in erster Linie durch muskuloskelettale Beschwerden. Hinzukommen können Fieber, Müdigkeit, Schwäche und Appetitlosigkeit (6, 7). Die JIA ist eine heterogene Erkrankung, die in mehrere Subtypen mit unterschiedlichen klinischen Profilen, Krankheitsverläufen und Behandlungsergebnissen unterteilt wird: RF+ Polyarthritis, RF- Polyarthritis, Oligoarthritis, systemische JIA, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Psoriasis-Arthritis und andere Arthritiden, die nicht eindeutig einem Subtyp zugeordnet werden können (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1). Das Ausmaß der

Symptome kann bis hin zu irreparablen Schäden der Gelenke, Organschädigungen und Wachstumsstörungen reichen (6).

Tofacitinib ist zugelassen zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen PsA bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben (1).

Wie bei vielen der rheumatischen Erkrankungen ist das Behandlungsziel die Symptom- und Entzündungskontrolle (Remission) oder die klinisch inaktive Erkrankung (8, 9). Bei Kindern und Jugendlichen ist es besonders wichtig, eine rasche und möglichst komplette Remission zu erreichen, um Folgeschäden und Begleiterkrankungen zu reduzieren oder bestenfalls zu verhindern (10-13). Das Ermöglichen einer normalen Alltagsfunktion und einer altersgerechten Entwicklung mit möglichst optimaler Lebensqualität gehört ebenfalls zu den Behandlungszielen bei Kindern und Jugendlichen (9, 14). Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung benötigen die Patienten nicht nur eine rasch beginnende, sondern auch eine langfristige Behandlung. Eine notwendige Langzeittherapie ist bisher oftmals durch auftretende Kontraindikationen, Wechselwirkungen, Wirksamkeitsverlust und Nebenwirkungen nicht möglich (15).

Die Aussichten auf einen Behandlungserfolg bei pJIA/ jPsA sind trotz der bisher verfügbaren Therapien (nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR], MTX und bDMARDs) noch unbefriedigend: Nur eine eingeschränkte Zahl an Patienten erreicht eine klinisch inaktive Erkrankung bzw. minimale Krankheitsaktivität (15, 16). Viele Patienten sprechen auf die verfügbaren Therapien nicht an und sind mit den bisherigen Therapieoptionen nicht ausreichend behandelbar. Insbesondere bei polyartikulärem Verlauf kommen bDMARDs frühzeitig zum Einsatz und müssen im Krankheitsverlauf häufig wegen unzureichenden Ansprechens oder Unverträglichkeit gewechselt werden (17, 18). Es besteht folglich weiterhin ein Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Therapien. Im Unterschied zu den verfügbaren bDMARDs, die Zytokine oder Oberflächenrezeptoren als Zielstrukturen haben, moduliert der Januskinase (JAK)-Inhibitor Tofacitinib über intrazelluläre Signalwege die Immunantwort (19). Durch seinen Wirkmechanismus, der von den bisher verfügbaren Therapien abweicht, erweitert Tofacitinib die Therapieoptionen.

Eine weitere Herausforderung bei der Behandlung der chronischen Erkrankung pJIA/ jPsA ist die Adhärenz bei längerer Therapie. Diese kann durch die Wahl des Verabreichungsweges positiv beeinflusst werden. Während die im Anwendungsgebiet zugelassenen bDMARDs (Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Tocilizumab) subkutan oder intravenös verabreicht werden, wird Tofacitinib oral eingenommen. Insbesondere für Kinder stellt die orale Verabreichung die präferierte Darreichungsform dar, da bei ihnen die Schmerztoleranz weniger stark und die Angst vor Nadeln und Injektionen besonders ausgeprägt ist (20, 21). Auch für die Eltern ist die Durchführung der Injektion belastend. Daher wird ein einfacherer und weniger schmerzhafter Verabreichungsweg von den Patienten bevorzugt und ist ausschlaggebend für eine gute Therapieadhärenz (22-24).

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tofacitinib für die Behandlung der pJIA/ jPsA in Kindern und Jugendlichen wurde in der multinationalen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III A3921104 untersucht. Die Placebo-Behandlung im Kontrollarm bildet weder die zVT für Teilpopulation 1 noch die zVT für Teilpopulation 2 ab; eine direkt vergleichende klinische Prüfung gegenüber der zVT liegt somit nicht vor. Die klinische Prüfung A3921104 wurde im *„Randomized Withdrawal"*-Design durchgeführt: Vor der Randomisierung wurden alle Patienten mit dem Prüfpräparat Tofacitinib behandelt *(„open-label lead-in")*, Patienten mit Ansprechen nach 18 Wochen wurden anschließend randomisiert und für 26 Wochen entweder mit Tofacitinib oder Placebo behandelt. Das *„Randomized Withdrawal"*-Design ist der etablierte Standard in der Indikation, auch aufgrund der hohen Vulnerabilität der pädiatrischen Population (25-28). Durch das *„Randomized Withdrawal"*-Design und den Vergleich mit Placebo kann in dieser vulnerablen Gruppe mit einer relativ geringen Anzahl von Studienteilnehmern ausreichende Power für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit generiert werden. Dadurch, dass nur Patienten mit klinischem Ansprechen randomisiert werden, wird die erforderliche Fallzahl für den doppelblinden Teil der klinischen Prüfung und insbesondere die Anzahl der mit Placebo behandelten Patienten weiter verringert und die Dauer einer möglichen Placebo-Behandlung möglichst kurz gehalten. Das *„Randomized Withdrawal"*-Design spiegelt zudem den klinischen Alltag wider, da zunächst auf klinisches Ansprechen geprüft und andernfalls die klinische Prüfung frühzeitig beendet und die Therapie umgestellt wird, um Nachteile für den weiteren Krankheitsverlauf und die Langzeitprognose zu vermeiden (9, 29). Alle Patienten werden initial mit der aktiven Substanz behandelt, sodass Kindern, die zu Studienbeginn eine hohe Krankheitslast aufweisen, eine wirksame Therapie nicht vorenthalten wird.

Die Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) ist gemäß der erfolgreichen Zulassung von Tofactinib der Auffassung, dass das *„Randomized Withdrawal"*-Design der klinischen Prüfung A3921104 angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren. Für die Anforderungen der Nutzenbewertung steht das Design einem indirekten Vergleich von Tofacitinib mit der zVT entgegen, da für keine der zVT-Optionen eine klinische Prüfung im *Randomized-Withdrawal*-Design vorliegt, in der alle Patienten entsprechend dem A3921104-Design vor der Randomisierung mit Tofacitinib behandelt und nach Ansprechen randomisiert wurden (25, 26, 28, 30-32). Dennoch ist aus Sicht von Pfizer eine Einordnung der Ergebnisse im Kontext des bestehenden therapeutischen Bedarfs möglich.

Die Ergebnisse der klinischen Prüfung A3921104 zeigen, dass Symptome der pJIA/ jPsA mit Tofacitinib wirksam behandelt und ein Ansprechen rasch erreicht werden kann (33). Dass die Wirksamkeit auch unter Langzeittherapie erhalten bleibt, wurde in einer Interimsanalyse der laufenden *Open-Label-Extension*-Studie (A3921145) zu Tofacitinib für einen Zeitraum von bis zu 1,5 Jahren demonstriert. Langzeitdaten zur Sicherheit liegen für eine Nachbeobachtungsdauer von bis zu 5,5 Jahren vor (34). Die Wirksamkeit besteht konsistent innerhalb verschiedener Altersgruppen und verschiedener Subtypen der pJIA/ jPsA (33). Im Gegensatz zu biologischen Therapien (35) ist bei Tofacitinib zu erwarten, dass es als synthetisches „*small molecule*" keine Immunogenität und somit keinen sekundären Wirkverlust verursacht (36).

Gleichzeitig erwies sich Tofacitinib sowohl in der klinischen Prüfung der Phase III als auch in der *Open-Label-Extension*-Studie bei Patienten mit pJIA/ jPsA als sicher und gut verträglich (33). Die mit der Behandlung mit Tofacitinib verbundenen Risiken waren gut handhabbar und sind in der Fachinformation sowie im Risikomanagementplan adäquat adressiert. Es ergaben sich im JIA-Studienprogramm bei Kindern bisher keine neuen Sicherheitsbedenken gegenüber der bereits zugelassenen Indikation rheumatoide Arthritis (RA) bei Erwachsenen.

Insgesamt zeigt sich die Bedeutung von Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere anhand des rasch eintretenden Ansprechens, der Vermeidung von Krankheitsschüben, der Verbesserung der körperlichen Funktion und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil und ohne sekundären Wirkverlust sowie anhand des einfachen Verabreichungswegs als orale Therapie und des breiten Therapiespektrums. Zusammenfassend stellt Tofacitinib daher eine Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, mit der ein relevanter therapeutischer Bedarf für Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, gedeckt werden kann.

Es liegt jedoch keine Evidenz vor, die nach den Anforderungen der Nutzenbewertung geeignet ist, einen Zusatznutzen gegenüber der zVT abzuleiten. Daher kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für Tofacitinib formal **kein Zusatznutzen belegt** werden.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Tofacitinib ist indiziert für die Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen PsA bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben.

Tofacitinib kann in Kombination mit MTX angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist (1).

Im Folgenden wird das Anwendungsgebiet unter der Kurzbezeichung „pJIA/ jPsA“ zusammengefasst, welche sowohl die pJIA als auch die juvenile PsA umfasst.

Das vorliegende Dossier betrifft die Zulassungserweiterung für Tofacitinib auf das genannte Anwendungsgebiet. Tofacitinib ist außerdem zur Behandlung der RA, der PsA und der Colitis ulcerosa zugelassen (1). In diesen Anwendungsgebieten ist Tofacitinib bereits vom G-BA bewertet worden (37-40). Eine erneute Nutzenbewertung in der Indikation RA hat zum 1. September 2021 begonnen (41).

Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Beurteilung des Zusatznutzens von Tofacitinib hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung der pJIA/ jPsA im Vergleich zur zVT.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben.

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden 2 Teilpopulationen betrachtet, die sich hinsichtlich der zVT unterscheiden. Diese entsprechen der Festsetzung des G-BA im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV (2) (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1).

Teilpopulation 1

Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben.

Im Folgenden wird für Teilpopulation 1 die Kurzbezeichung „bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA“ verwendet.

Teilpopulation 2

Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

Im Folgenden wird für Teilpopulation 2 die Kurzbezeichung „bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA“ verwendet.

Intervention

Die Intervention besteht aus der oralen Gabe von Tofacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit MTX entsprechend der Fachinformation (1).

Vergleichstherapie

Entsprechend der G-BA-Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV (2) wird für die beiden relevanten Teilpopulationen folgende zVT betrachtet:

Teilpopulation 1:

Ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

Teilpopulation 2:

Ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie

Dieser Festlegung folgend, wird im vorliegenden Modul 4 A für jede Teilpopulation ein Vergleich von Tofacitinib mit der jeweiligen zVT angestrebt.

Endpunkte

Unter der Voraussetzung, dass entsprechende Evidenz verfügbar ist, wird im vorliegenden Modul 4 A der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Tofacitinib anhand patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen abgeleitet.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach RCT gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert. Für den Fall, dass keine RCT für einen direkten Vergleich von Tofacitinib mit der jeweiligen zVT identifiziert werden können, wird nach RCT für indirekte Vergleiche gesucht.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um klinische Prüfungen zu charakterisieren, die für die Beantwortung der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die klinischen Prüfungen definiert, die für eine Nutzenbewertung relevant sind. Es wird zunächst nach direkt vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib und der zVT im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA gesucht. Die Selektion erfolgt für jede Teilpopulation separat anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-7 (Teilpopulation 1) bzw. Tabelle 4-8 (Teilpopulation 2).

Sollten bei der Suche nach direkt vergleichenden klinischen Prüfungen keine passenden klinischen Prüfungen zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden, wird nach klinischen Prüfungen gesucht, die für indirekte Vergleiche geeignet sind. Dabei wird in einem ersten

Schritt nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA gesucht, anschließend in einem zweiten Schritt nach RCT mit der zVT, sofern eine geeignete klinische Prüfung mit Tofacitinib identifiziert wird. Die entsprechend angepassten Ein- und Ausschlusskriterien für RCT für indirekte Vergleiche mit Tofacitinib sind in Tabelle 4-9 (Teilpopulation 1) und Tabelle 4-10 (Teilpopulation 2) dargestellt, die Kriterien für klinische Prüfungen mit der zVT in Tabelle 4-11 (Teilpopulation 1) und Tabelle 4-12 (Teilpopulation 2).

Kriterien zur Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche

Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – *Teilpopulation 1*

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver poly-artikulärer juveniler idio-pathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Poly-arthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler PsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben.	• Andere, nicht für das relevante Anwendungs-gebiet entsprechende Patientenpopulation • Patienten unter 2 Jahren • Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teil-populationen (2)
2	**Intervention**	Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Keine Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichs-therapie**	ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit	Keine Therapie mit einer der unter „Einschlusskriterien“ genannten Therapieoptionen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (2)
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (3), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Klinische Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
7	**Publikations-typ**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert.

b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(disease-modifying antirheumatic drug)*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; VerfO: Verfahrensordnung; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv

Tabelle 4-8: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – *Teilpopulation 2*

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver poly-artikulärer juveniler idio-pathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Poly-arthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler PsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.	• Andere, nicht für das relevante Anwendungs-gebiet entsprechende Patientenpopulation • Patienten unter 2 Jahren • Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teil-populationen (2)
2	**Intervention**	Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Keine Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichs-therapie**	Ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie	Keine Therapie mit einer der unter „Einschlusskriterien“ genannten Therapieoptionen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (2)
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (3), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Klinische Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
7	**Publikations-typ[b]**	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert.

b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; VerfO: Verfahrensordnung; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv

Kriterien zur Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-9: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 1*

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver poly-artikulärer juveniler idio-pathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Poly-arthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler PsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben.	• Andere, nicht für das relevante Anwendungs-gebiet entsprechende Patientenpopulation • Patienten unter 2 Jahren • Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teil-populationen (2)
2	**Intervention**	Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Keine Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkung		Vergleichstherapie, die als Brücken-komparator für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet ist
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (3), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Klinische Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
7	**Publikations-typ**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert.

b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(disease-modifying antirheumatic drug)*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; VerfO: Verfahrensordnung; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv

Tabelle 4-10: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 2*

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver poly-artikulärer juveniler idio-pathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Poly-arthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler PsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.	• Andere, nicht für das relevante Anwendungs-gebiet entsprechende Patientenpopulation • Patienten unter 2 Jahren • Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teil-populationen (2)
2	**Intervention**	Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Keine Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkung		Vergleichstherapie, die als Brücken-komparator für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet ist
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (3), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Klinische Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
7	**Publikations-typ**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert.

b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; VerfO: Verfahrensordnung; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv

Kriterien zur Selektion von RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-11: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 1*

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver poly-artikulärer juveniler idio-pathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Poly-arthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler PsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben.	• Andere, nicht für das relevante Anwendungs-gebiet entsprechende Patientenpopulation • Patienten unter 2 Jahren • Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teil-populationen (2)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
2	**Intervention**	Ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit	Keine Therapie mit einer der unter „Einschlusskriterien“ genannten Therapieoptionen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (2)
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkung		-
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (3), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Klinische Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
7	**Publikations-typ**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert. b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(disease-modifying antirheumatic drug)*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; VerfO: Verfahrensordnung; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv				

Tabelle 4-12: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche – *Teilpopulation 2*

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver poly-artikulärer juveniler idio-pathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Poly-arthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler PsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.	• Andere, nicht für das relevante Anwendungs-gebiet entsprechende Patientenpopulation • Patienten unter 2 Jahren • Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teil-populationen (2)
2	**Intervention**	Ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie	Keine Therapie mit einer der unter „Einschlusskriterien“ genannten Therapieoptionen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (2)
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkung		-

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (3), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Klinische Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
7	**Publikations-typ**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert.

b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; VerfO: Verfahrensordnung; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations) 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.

Es wurden umfassende, systematische bibliographische Literaturrecherchen nach RCT für direkte sowie indirekte Vergleiche von Tofacitinib gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA durchgeführt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA gibt es 2 für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit jeweils unterschiedlicher zVT. Eine Unterscheidung zwischen diesen Teilpopulationen wurde auf Ebene der Suchkriterien nicht vorgenommen, sondern bei der Selektion der Suchtreffer anhand der Ein-/Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2).

Die Suche erfolgte zuletzt am 02.08.2021 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der VerfO empfohlene Wong-Filter verwendet (42). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt (43). Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Für die Identifikation der relevanten Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Den Recherchen nach RCT mit Tofacitinib für direkte sowie für indirekte Vergleiche lagen dieselben Suchstrategien (beschrieben in Anhang 4-A) zugrunde. Die Ergebnisse der entsprechenden Suchen in den Datenbanken sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 (RCT mit Tofacitinib für einen direkten Vergleich mit der zVT) bzw. Abschnitt 4.3.2.1.1.2 (RCT mit Tofacitinib und der zVT für indirekte Vergleiche) beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche nach RCT für direkte sowie indirekte Vergleiche von Tofacitinib gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA wurde zuletzt am 02.08.2021 in folgenden Studienregister/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov)
- EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) (https://trialsearch.who.int/Default.aspx)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA gibt es zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit jeweils unterschiedlicher zVT. Eine Unterscheidung zwischen diesen Teilpopulationen wurde auf Ebene der Suchkriterien nicht vorgenommen, sondern bei der Selektion der Suchtreffer anhand der Ein-/Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2).

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Zunächst wurde nach *direkt vergleichenden RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib und der zVT im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA gesucht. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation relevanter klinischer Prüfungen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Anschließend wurde nach *RCT* gesucht, die für *indirekte Vergleiche* geeignet sind. Diese Suche wurde in 2 Schritten durchgeführt: Im ersten Schritt wurden klinische Prüfungen mit Tofacitinib gesucht, im zweiten Teil klinische Prüfungen mit der zVT, sofern im ersten Schritt eine geeignete klinische Prüfung mit Tofacitinib identifiziert wurde. Für den ersten Schritt der Suche kamen dieselben Suchkriterien zum Einsatz, die auch für die Suche nach RCT für direkte Vergleiche genutzt wurden; für den zweiten Schritt der Suche wurden nur Suchwörter zur Indikation pJIA/ jPsA eingesetzt. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation relevanter klinischer Prüfungen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 beschrieben.

Darüber hinaus erfolgte eine ergänzende Suche nach Ergebnisberichten zu bereits anderweitig identifizierten klinischen Prüfungen in folgenden Datenbanken:

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) (https://clinicaldata.ema.europa.eu/)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html)

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 02.08.2021 erfolgte eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach Daten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib sowie den zVT der jeweiligen Teilpopulationen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche, der Studienregistersuche und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Publikationen wurden zunächst auf Titel-/ Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-7 bis Tabelle 4-12) bewertet. Die identifizierten potenziell relevanten Publikationen wurden anschließend auf Volltext-Ebene beurteilt. Die Bewertung wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert. Ausgeschlossene klinische Prüfungen aus der Suche in Studienregistern werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten klinischen Prüfungen identifiziert, sodass keine Nachweise der Aussagekraft vorgelegt 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.

Statements[4] 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.

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten klinischen Prüfungen identifiziert, daher erfolgt keine Beschreibung von Design und Methodik.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten klinischen Prüfungen identifiziert, daher werden keine Patientencharakteristika und patientenrelevante Endpunkte dargestellt.

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] 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.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden keine Meta-Analysen dargestellt.

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. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten klinischen Prüfungen identifiziert.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten klinischen Prüfungen identifiziert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] 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.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten klinischen Prüfungen identifiziert.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA					
A3921104	ja	ja	abgeschlossen	Juni 2016 – Mai 2019	• Tofacitinib (5 mg) • Placebo
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA					
A3921104	ja	ja	abgeschlossen	Juni 2016 – Mai 2019	• Tofacitinib (5 mg) • Placebo
bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 25.07.2021 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA	
A3921104	Vergleich gegen Placebo, keine gegen die zVT direkt vergleichende Studie
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA	
A3921104	Vergleich gegen Placebo, keine gegen die zVT direkt vergleichende Studie
bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für einen direkten Vergleich mit der zVT wurde zuletzt am 02.08.2021 gemäß der Beschreibung in Abschnitt 4.2.3.2 durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A1.

Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA

Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 25 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-7) spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Dabei wurden keine potenziell relevanten Publikationen und somit keine RCT für einen direkten Vergleich identifiziert.

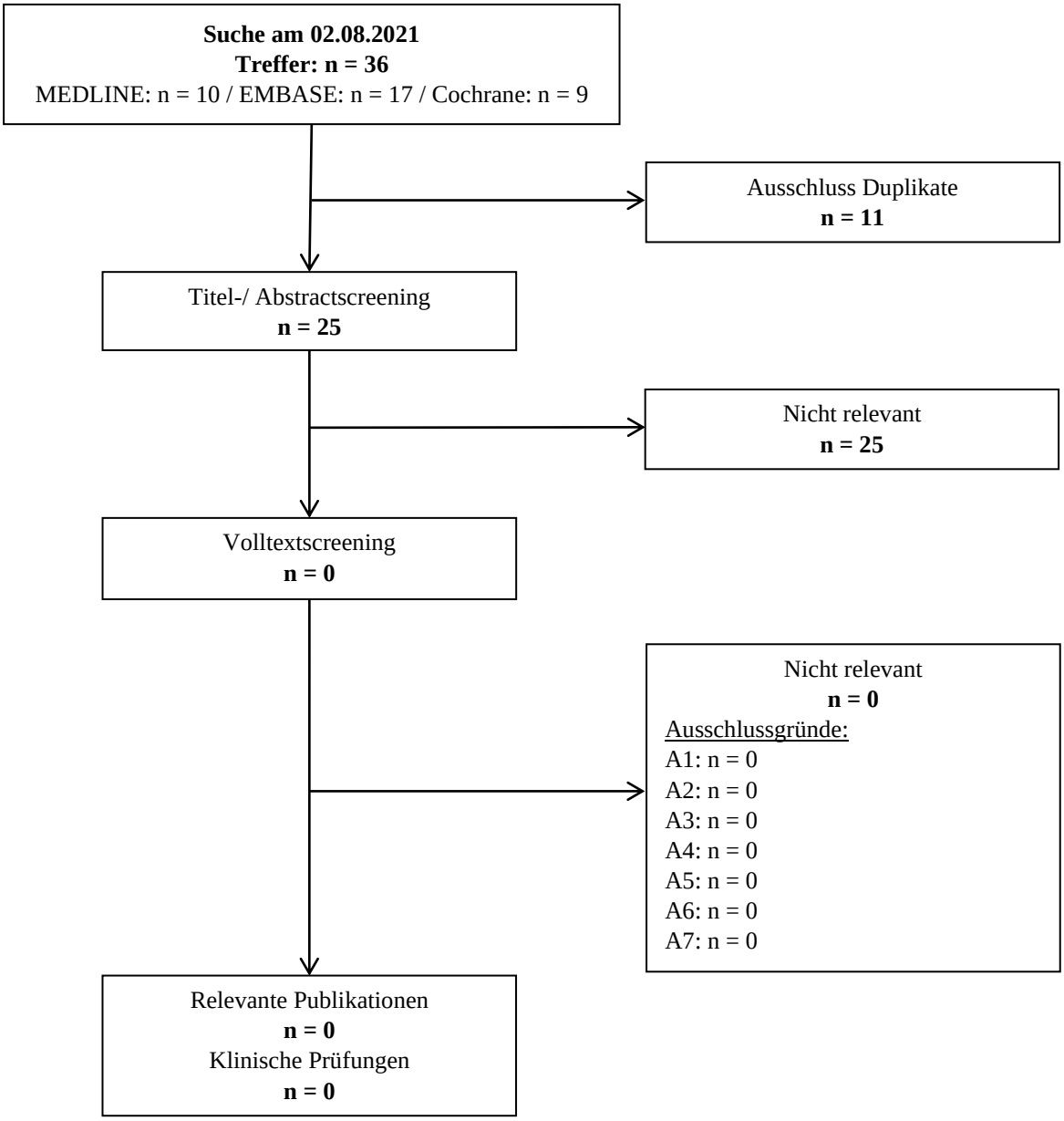

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – Teilpopulation 1

Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA

Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 25 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-8) spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Dabei wurden keine potenziell relevanten Publikationen und somit keine RCT für einen direkten Vergleich identifiziert.

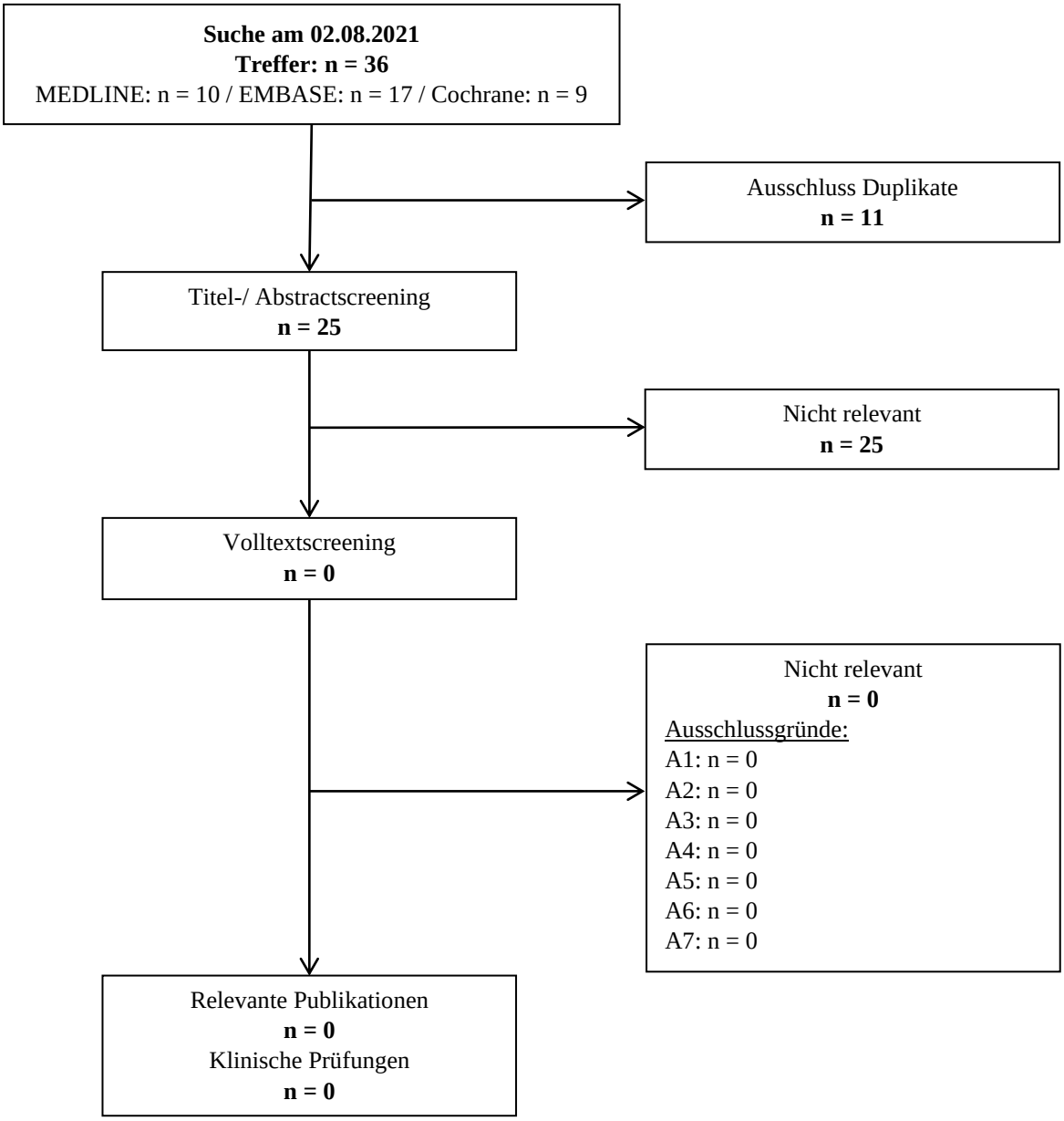

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – Teilpopulation 2

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine

neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)**
Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA				
keine				
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA				
keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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 bilden den Informationsstand vom 02.08.2021 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA				
keine				
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA				
keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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 bilden den Informationsstand vom 02.08.2021 ab.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA						
keine						
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA						
keine						

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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-18: 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/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-24: 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>

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 4-25: 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

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 3: 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 Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

[16] unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -26 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-27 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

4.3.2 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 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, Angabe zu geplanten und

durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA					
A3921104	ja	ja	abgeschlossen	Juni 2016 – Mai 2019	• Tofacitinib (5 mg) • Placebo
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA					
A3921104	ja	ja	abgeschlossen	Juni 2016 – Mai 2019	• Tofacitinib (5 mg) • Placebo
bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 25.07.2021 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-28 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	-

4.3.2.1.1.2 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.

Teil 1: Suche nach RCT mit Tofacitinib für indirekte Vergleiche

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für einen indirekten Vergleich wurde zuletzt am 02.08.2021 gemäß der Beschreibung in Abschnitt 4.2.3.2 durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A2.

Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA

Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 25 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-9) spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Dabei wurden 2 potenziell relevante Publikationen identifiziert, von denen eine ausgeschlossen wurde. Es konnte eine relevante RCT mit Tofacitinib für indirekte Vergleiche identifiziert werden, die klinische Prüfung A3921104 (Studienregister-eintrag; (44)).

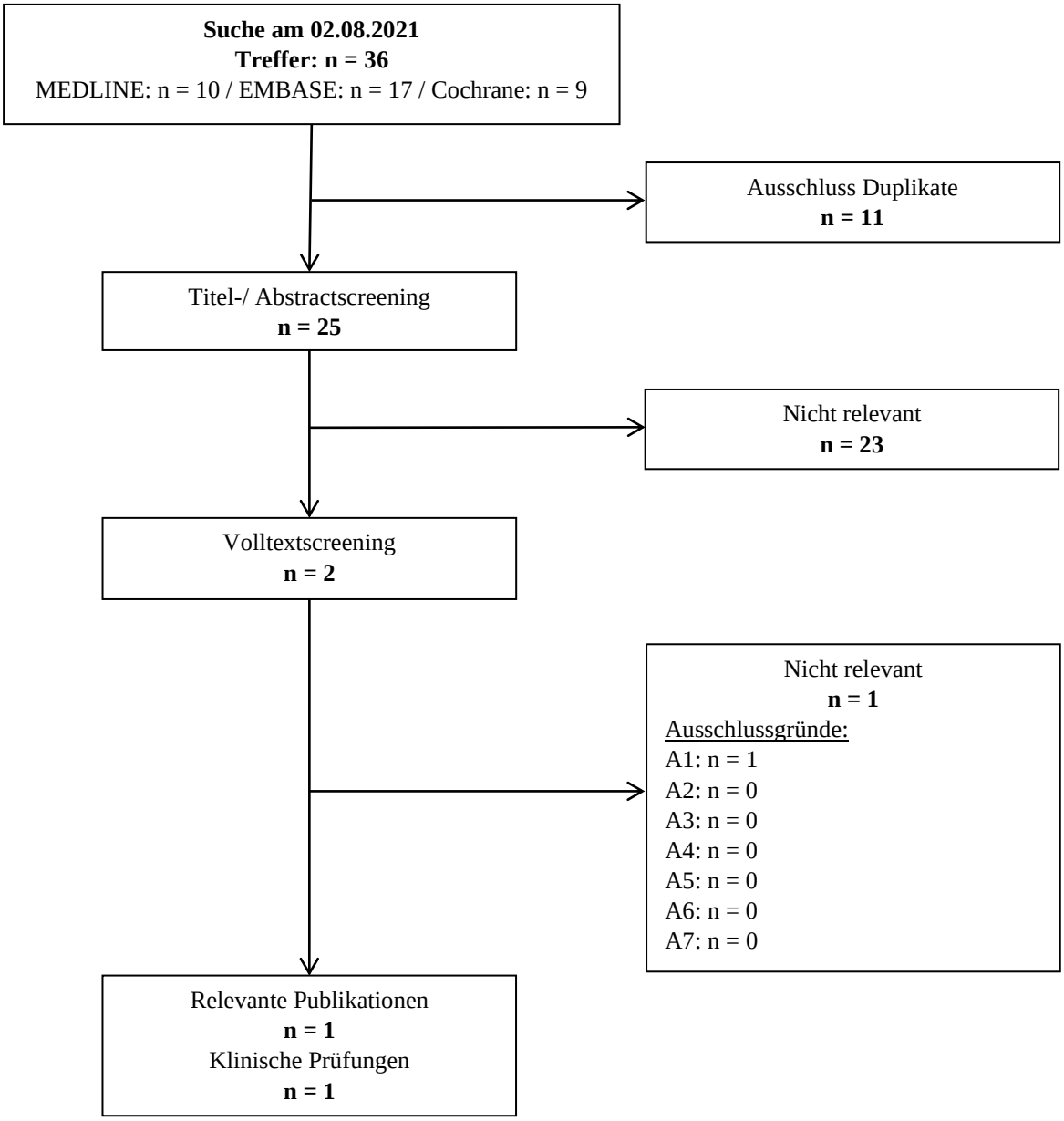

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche – Teilpopulation 1

Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA

Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 25 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-10) spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Dabei wurden 2 potenziell relevante Publikationen identifiziert, von denen eine ausgeschlossen wurde. Es konnte eine relevante RCT mit Tofacitinib für indirekte Vergleiche identifiziert werden, die klinische Prüfung A3921104 (Studienregister-eintrag; (44)).

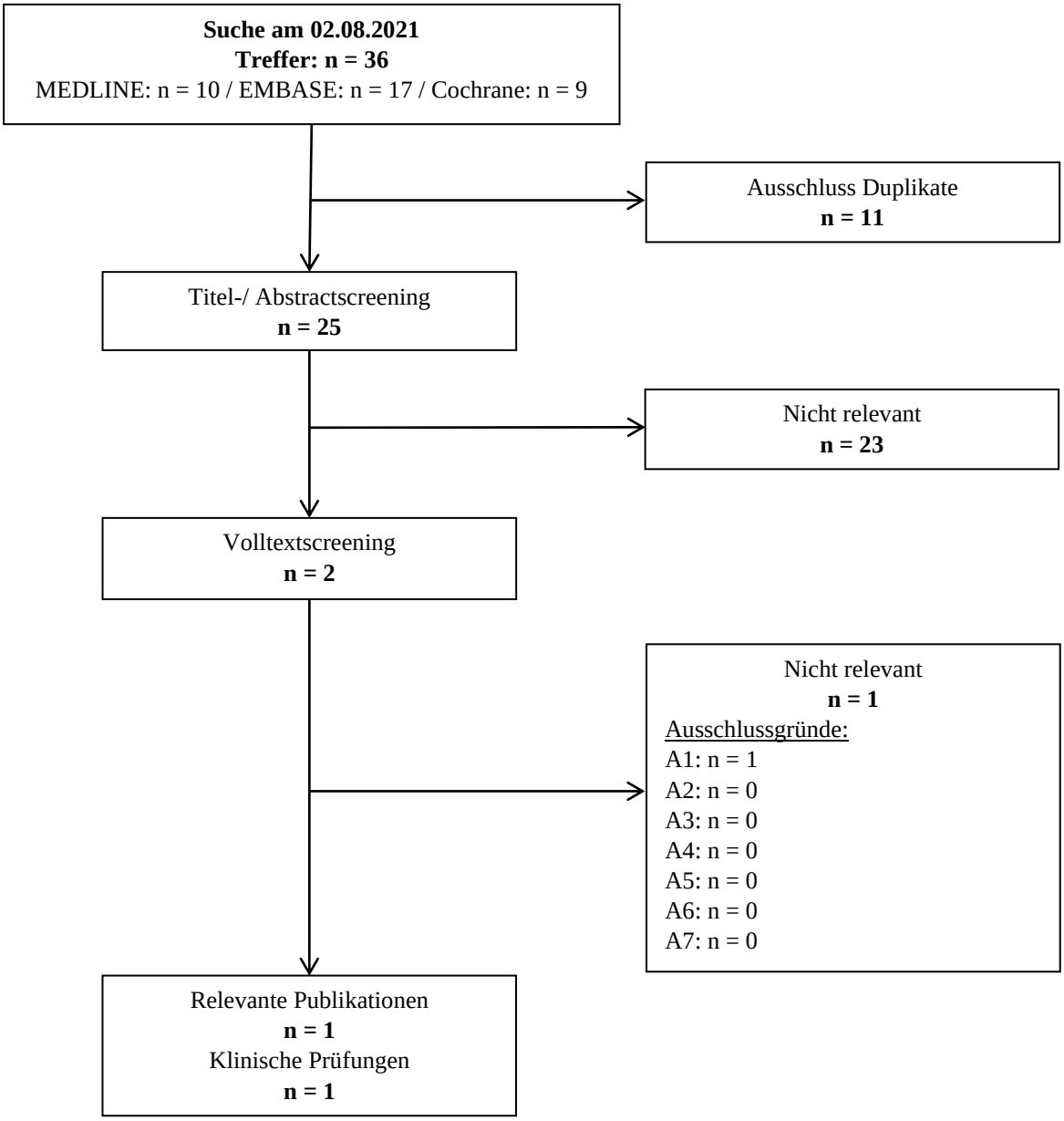

Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche – Teilpopulation 2

Teil 2: Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zVT für einen indirekten Vergleich wurde zuletzt am 02.08.2021 gemäß der Beschreibung in Abschnitt 4.2.3.2 durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A2.

Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA

Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 2.398 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-11) spezifizierten Ein-/

Ausschlusskriterien selektiert. Dabei wurden 37 potenziell relevante Publikationen identifiziert, von denen alle ausgeschlossen wurden. Somit konnte keine RCT mit der zVT identifiziert werden, die für einen indirekten Vergleich mit Tofacitinib (klinische Prüfung A3921104) geeignet ist.

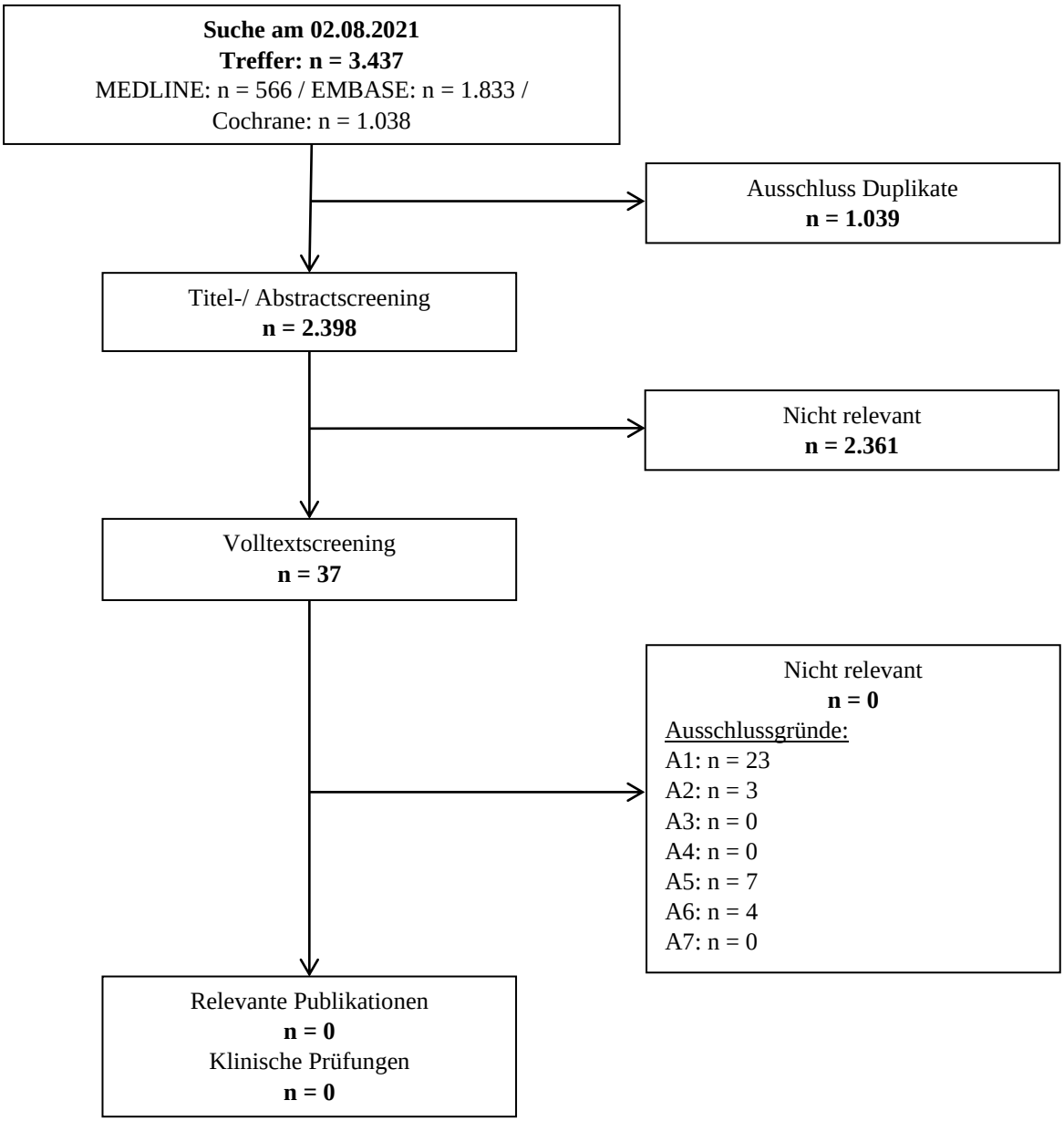

Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche – Teilpopulation 1

Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA

Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 2.398 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-12) spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Dabei wurden 38 potenziell relevante Publikationen identifiziert,

von denen alle ausgeschlossen wurden. Somit konnte keine RCT mit der zVT identifiziert werden, die für einen indirekten Vergleich mit Tofacitinib (klinische Prüfung A3921104) geeignet ist.

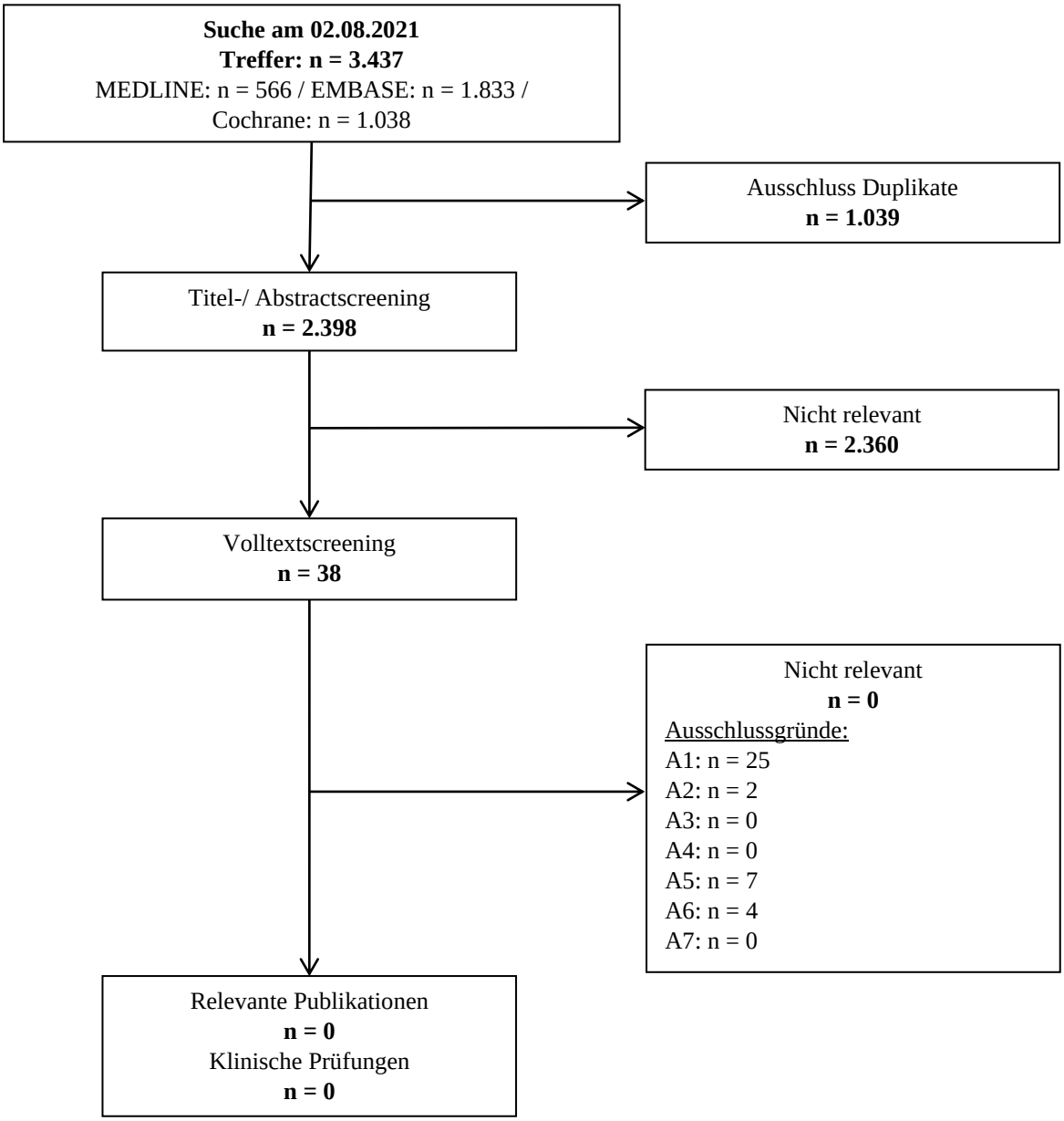

Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche – Teilpopulation 2

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-28) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)**
Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA				
A3921104	clinicaltrials.gov: NCT NCT02592434 (45) EU-CTR: EudraCT 2015-001438-46 (46)	ja	ja	abgeschlossen
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA				
A3921104	clinicaltrials.gov: NCT NCT02592434 (45) EU-CTR: EudraCT 2015-001438-46 (46)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA				
keine				
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA				
keine				

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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 bilden den Informationsstand vom 02.08.2021 ab.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-28) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA				
keine				
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA				
keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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 bilden den Informationsstand vom 02.08.2021 ab.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.1.4 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 4-33: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA						
keine						
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA						
keine						

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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Für die Teilpopulationen 1 und 2 wurde mit A3921104 eine klinische Prüfung mit Tofacitinib identifiziert, die für einen indirekten Vergleich geeignet wäre. Diese klinische Prüfung wurde im *„Randomized Withdrawal“*-Design durchgeführt, welches der etablierte Standard in der Indikation ist, auch aufgrund der hohen Vulnerabilität der pädiatrischen Population (25-28).

Es konnte weder für Teilpopulation 1 noch für Teilpopulation 2 eine RCT mit der jeweiligen zVT identifiziert werden, die für einen indirekten Vergleich mit Tofacitinib geeignet ist. Daher kann für Tofacitinib im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA kein indirekter Vergleich nach den Anforderungen der Nutzenbewertung durchgeführt und dargestellt werden.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei 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 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-37: 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 4-38: 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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

4.3.2.2 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/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht 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

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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

4.3.2.3 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *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

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

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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.

4.3.2.3.3.2 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

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

4.4 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.

Weder für Teilpopulation 1 noch für Teilpopulation 2 wurden für die Beurteilung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der jeweiligen zVT geeignete klinische Prüfungen weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich identifiziert. Daher kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für Tofacitinib kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden. Entsprechend entfällt eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

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.

Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs durch Tofacitinib

Die JIA ist eine Autoimmunerkrankung, die im Kindes- und Jugendalter auftritt und durch eine chronische Gelenkentzündung charakterisiert ist. Sie ist die häufigste rheumatologische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen und umfasst mehrere Subtypen von Arthritiden, die bei Kindern und Jugendlichen vor dem vollendeten 16. Lebensjahr auftreten und eine Dauer von mindestens 6 Wochen sowie eine unklare Ätiologie aufweisen (4, 5). Die Ursachen dieser Autoimmunerkrankung sind bis heute nicht vollständig geklärt. Vermutet wird ein Zusammenspiel von erblicher Veranlagung und äußeren Faktoren wie Entzündungen, psychischen Traumata, Stress und Viren, das zu einer Überaktivierung des Immunsystems führt, welches sich dann gegen körpereigene Strukturen richtet und Entzündungsprozesse an den Gelenken in Gang setzt (6). Die Erkrankung äußert sich in erster Linie durch muskuloskelettale Beschwerden. Hinzukommen können Fieber, Müdigkeit, Schwäche und Appetitlosigkeit (6, 7). Die JIA ist eine heterogene Erkrankung, die in mehrere Subtypen mit unterschiedlichen klinischen Profilen, Krankheitsverläufen und Behandlungsergebnissen unterteilt wird: RF+ Polyarthritis, RF- Polyarthritis, Oligoarthritis, systemische JIA, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Psoriasis-Arthritis und andere Arthritiden, die nicht eindeutig einem Subtyp zugeordnet werden können (siehe Modul 3A Abschnitt 3.2.1). Das Ausmaß der Symptome kann bis hin zu irreparablen Schäden der Gelenke, Organschädigungen und Wachstumsstörungen reichen (6).

Tofacitinib ist zugelassen zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen PsA bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben (1).

Wie bei vielen der rheumatischen Erkrankungen ist das Behandlungsziel die Symptom- und Entzündungskontrolle (Remission) oder die klinisch inaktive Erkrankung (8, 9). Bei Kindern und Jugendlichen ist es besonders wichtig, eine rasche und möglichst komplette Remission zu erreichen, um Folgeschäden und Begleiterkrankungen zu reduzieren oder bestenfalls zu verhindern (10-13). Das Ermöglichen einer normalen Alltagsfunktion und einer altersgerechten Entwicklung mit möglichst optimaler Lebensqualität gehört ebenfalls zu den Behandlungszielen bei Kindern und Jugendlichen (9, 14). Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung benötigen die Patienten nicht nur eine rasch beginnende, sondern auch eine langfristige Behandlung. Eine notwendige Langzeittherapie ist bisher oftmals durch auftretende Kontraindikationen, Wechselwirkungen, Wirksamkeitsverlust und Nebenwirkungen nicht möglich (15).

Die Aussichten auf einen Behandlungserfolg bei pJIA/ jPsA sind trotz der bisher verfügbaren Therapien, NSAR, MTX und bDMARDs, noch unbefriedigend: Nur eine eingeschränkte Zahl an Patienten erreicht eine klinisch inaktive Erkrankung bzw. minimale Krankheitsaktivität (15, 16). Viele Patienten sprechen auf die verfügbaren Therapien nicht an und sind mit den bisherigen Therapieoptionen nicht ausreichend behandelbar. Insbesondere bei polyartikulärem Verlauf kommen bDMARDs frühzeitig zum Einsatz und müssen im Krankheitsverlauf häufig wegen unzureichenden Ansprechens oder Unverträglichkeit gewechselt werden (17, 18). Es besteht folglich weiterhin ein Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Therapien. Im

Unterschied zu den verfügbaren bDMARDs, die Zytokine oder Oberflächenrezeptoren als Zielstrukturen haben, moduliert der JAK-Inhibitor Tofacitinib über intrazelluläre Signalwege die Immunantwort (19). Durch seinen Wirkmechanismus, der von den bisher verfügbaren Therapien abweicht, erweitert Tofacitinib die Therapieoptionen.

Eine weitere Herausforderung bei der Behandlung der chronischen Erkrankung pJIA/ jPsA ist die Adhärenz bei längerer Therapie. Diese kann durch die Wahl des Verabreichungsweges positiv beeinflusst werden. Während die im Anwendungsgebiet zugelassenen bDMARDs (Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Tocilizumab) subkutan oder intravenös verabreicht werden, wird Tofacitinib oral eingenommen. Insbesondere für Kinder stellt die orale Verabreichung die präferierte Darreichungsform dar, da bei ihnen die Schmerztoleranz weniger stark und die Angst vor Nadeln und Injektionen besonders ausgeprägt ist (20, 21). Auch für die Eltern ist die Durchführung der Injektion belastend. Daher wird ein einfacherer und weniger schmerzhafter Verabreichungsweg von den Patienten bevorzugt und ist ausschlaggebend für eine gute Therapieadhärenz (22-24).

Ergebnisse der klinischen Prüfung A3921104

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tofacitinib für die Behandlung der pJIA/ jPsA bei Kindern und Jugendlichen wurde in der multinationalen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III A3921104 untersucht (33). Die Placebo-behandlung im Kontrollarm bildet weder die zVT für Teilpopulation 1 (ein bDMARD [Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab] in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit) noch die zVT für Teilpopulation 2 (ein Wechsel der bDMARD-Therapie [Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab] in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie) ab; eine direkt vergleichende klinische Prüfung gegenüber der zVT liegt somit nicht vor.

Die klinische Prüfung A3921104 wurde im *„Randomized Withdrawal“*-Design durchgeführt: Vor der Randomisierung wurden alle Patienten mit dem Prüfpräparat Tofacitinib behandelt *(„open-label lead-in“)*, Patienten mit Ansprechen nach 18 Wochen wurden anschließend randomisiert und für 26 Wochen entweder mit Tofacitinib oder Placebo behandelt. Das *„Randomized Withdrawal“*-Design ist der etablierte Standard in der Indikation, auch aufgrund der hohen Vulnerabilität der pädiatrischen Population (25-28). Bei der pJIA/ jPsA handelt es sich um eine deutlich seltenere Erkrankung als z. B. die RA. Ein ebenso umfangreiches Studienprogramm wie bei der RA mit mehreren Studienarmen einschließlich einer aktiven Vergleichssubstanz wäre aufgrund der zu erwartenden langen Rekrutierungszeit in der pJIA/ jPsA nicht durchführbar. Auch sollen nicht unnötig viele Patienten aus dieser vulnerablen Gruppe in klinische Prüfungen eingeschlossen werden. Durch das *„Randomized Withdrawal“*-Design ist eine deutlich geringere Anzahl von Studienteilnehmern erforderlich. Die Verwendung einer aktiven Substanz anstelle von Placebo würde dagegen größere Fallzahlen erfordern, um eine ausreichende Power für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit oder

Überlegenheit generieren zu können. Dadurch, dass nur Patienten mit klinischem Ansprechen randomisiert werden, wird die erforderliche Fallzahl für den doppelblinden Teil der klinischen Prüfung weiter verringert und die Dauer einer möglichen Placebo-Behandlung möglichst kurz gehalten. Das *„Randomized Withdrawal"*-Design spiegelt zudem den klinischen Alltag wider, da zunächst geprüft wird, ob überhaupt ein klinisches Ansprechen auf die Substanz vorliegt. Patienten, bei denen die Substanz nicht wirkt, können somit zu einem frühen Zeitpunkt die klinische Prüfung beenden und auf eine andere Therapie umgestellt werden, um Nachteile für den weiteren Krankheitsverlauf und die Langzeitprognose zu vermeiden (9, 29). Alle Patienten werden initial mit der aktiven Substanz behandelt, und Placebo kann erst gegeben werden, nachdem es bereits zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes gekommen ist. Auf diese Weise wird den Kindern, die zu Studienbeginn eine hohe Krankheitslast aufweisen, eine wirksame Therapie nicht vorenthalten. Außerdem wird insgesamt eine möglichst geringe Anzahl an Patienten mit Placebo behandelt. Die kleinere Anzahl an erforderlichen Studienteilnehmern und die dadurch kürzere Rekrutierungsdauer führen auch dazu, dass der ungedeckte Bedarf schneller erfüllt werden kann (9).

Die EMA ist gemäß der erfolgreichen Zulassung von Tofactinib der Auffassung, dass das *„Randomized Withdrawal"*-Design der klinischen Prüfung A3921104 angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren. Für die Anforderungen der Nutzenbewertung steht das Design einem indirekten Vergleich von Tofacitinib mit der zVT entgegen, da für keine der zVT-Optionen eine klinische Prüfung im *Randomized-Withdrawal*-Design vorliegt, in der alle Patienten entsprechend dem A3921104-Design vor der Randomisierung mit Tofacitinib behandelt und nach Ansprechen randomisiert wurden (25, 26, 28, 30-32). Dennoch ist aus Sicht von Pfizer eine Einordnung der Ergebnisse im Kontext des bestehenden therapeutischen Bedarfs möglich.

In die klinische Prüfung A3921104 eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver RF+ Polyarthritis, RF- Polyarthritis, erweiterter Oligoarthritis, systemischer JIA ohne aktive systemische Erkrankung, juveniler PsA oder Enthesitis-assoziierter Arthritis. Bei juveniler PsA oder Enthesitis-assoziierter Arthritis mussten mindestens 3 Gelenke betroffen sein und die Patienten mussten unzureichend auf NSAR angesprochen haben, bei allen anderen Subtypen mussten mindesten 5 Gelenke betroffen sein und die Patienten mussten inadäquat auf mindestens ein DMARD angesprochen haben oder eine Intoleranz gegenüber mindestens einem DMARD (einschließlich MTX oder bDMARD) aufweisen. Die Behandlung mit einem NSAR und/ oder einem oralen Glucocorticoid und/oder MTX war gestattet, sofern die Dosis stabil war. Ausgeschlossen waren Patienten mit vorheriger Behandlung mit Tofacitinib, mit systemischer JIA mit aktiver systemischer Erkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss, mit persistierender Oligoarthritis und mit undifferenzierter JIA (33).

Vor der Randomisierung wurden alle Patienten mit Tofacitinib behandelt (*„open-label lead-in"*; 5 mg 2-mal täglich oder gleichwertige gewichtsbezogene Dosis bei Patienten < 40 kg). Nach 18 Wochen wurde das Ansprechen der Patienten anhand der Ansprechkriterien für JIA

des *American College of Rheumatology* (ACR)[17] beurteilt. Das Ansprechen (JIA-ACR-30) war definiert als ≥ 30%ige Verbesserung in mindestens 3 der 6 Komponenten der JIA-ACR-Ansprechkriterien gegenüber *Baseline* ohne Verschlechterung in einer der Komponenten um mehr als 30 % und kein intermittierendes oder hohes Fieber im Falle von systemischer JIA (33). Patienten mit einem Ansprechen wurden anschließend im Verhältnis 1:1 randomisiert und für 26 Wochen entweder mit Tofacitinib oder mit Placebo behandelt. Tofacitinib bzw. Placebo wurde Patienten ab 40 kg oral als Tablette und Patienten unter 40 kg als orale Lösung verabreicht. Von 225 in die *„Open-label lead-in"*- Phase eingeschlossenen Patienten wurden 173 (Tofacitinib: n = 88; Placebo: n = 85) für die Doppelblind-Phase randomisiert (33).

Das mediane Alter der Patienten betrug in beiden Gruppen 13 Jahre (Spanne: 2-17 Jahre). Die Mehrheit der Patienten in jeder Gruppe war weiblich (Tofacitinib: 66/88, 75,0 %; Placebo: 64/85, 75,3 %) und gehörte der Ethnie der Kaukasier an (Tofacitinib: 76/88, 86,4 %; Placebo: 74/85, 87,1 %). Beide Gruppen waren außerdem hinsichtlich des *Body-Mass-Index* (BMI; Tofacitinib: Median 19,4 kg/m², Spanne 12-36 kg/m²; Placebo: Median 19,6 kg/m², Spanne 12-44 kg/m²) und des Anteils der Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg (Tofacitinib: 36/88, 40,9 %; Placebo: 31/85, 36,5 %) vergleichbar und wiesen zu *Baseline* vergleichbare Krankheitscharakteristika auf (33).

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der klinischen Prüfung A3921104 sind in Tabelle 4-45 dargestellt. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten mit Krankheitsschub[18] gemäß den Kriterien der *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group* (PRCSG) bzw. der *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation* (PRINTO) (48) in der Doppelblind-Phase. Mit Tofacitinib erlitt ein signifikant geringerer Anteil der Patienten einen Krankheitsschub gemäß PRCSG/PRINTO-Kriterien in der Doppelblind-Phase als mit Placebo (33).

Außerdem erreichte zum Ende der Doppelblind-Phase mit Tofacitinib jeweils ein signifikant größerer Anteil der Patienten ein ACR-30-, ACR-50- und ACR-70-Ansprechen als mit Placebo

[17] Die JIA-ACR-Ansprechkriterien umfassen 6 Komponenten: Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis; Anzahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkung; Gesamtbewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt; Gesamteinschätzung des allgemeinen Wohlbefindens durch Eltern, den gesetzlichen Vormund oder den Patienten; Funktionsfähigkeit; Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (47)

[18] Ein Krankheitsschub war definiert als eine mindestens 30%ige Verschlechterung in 3 oder mehr der folgenden 6 Kriterien (47): Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis; Anzahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkung; Gesamtbewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt; Gesamteinschätzung des allgemeinen Wohlbefindens durch Eltern, den gesetzlichen Vormund oder den Patienten; Funktionsfähigkeit; BSG, wobei sich gleichzeitig maximal ein Kriterium um mindestens 30 % verbessern darf. Darüber hinaus gelten die folgenden Bedingungen: Wenn entweder die Anzahl der aktiven Gelenke mit aktiver Arthritis oder die Anzahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkung in die Bestimmung des Krankheitsschubs einbezogen werden, muss eine Verschlechterung von mindestens 2 Gelenken vorliegen. Wenn die Gesamtbewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt oder die Gesamteinschätzung des allgemeinen Wohlbefindens durch Eltern, den gesetzlichen Vormund oder den Patienten in die Definition des Krankheitsschubs einfließen, muss eine Verschlechterung um mindestens 2 Einheiten auf der 10-Einheiten-Skala vorliegen. Wenn die BSG in der Definition des Krankheitsschubs verwendet wird, muss der zweite Wert für die BSG, der in der Berechnung verwendet wird, über der Obergrenze des Normalbereiches liegen. Bei Probanden mit systemischer JIA wird das Vorhandensein von Fieberspitzen aufgrund von systemischer JIA als ausreichend angesehen, um einen Krankheitsschub zu bestimmen (33)

(33). Ein ACR-50- oder ACR-70-Ansprechen ist analog zu einem ACR-30-Ansprechen definiert, wobei jedoch entsprechend eine mindestens 50%ige bzw. mindestens 70%ige Verbesserung gegenüber *Baseline* vorliegen muss (33).

Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde mittels *Child Health Assessment Questionnaire* (CHAQ)-*Disability-Index* bestimmt. Im Vergleich von Tofacitinib mit Placebo zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der mittleren Veränderung des CHAQ-*Disability-Index* zum Ende der Doppelblind-Phase gegenüber dem Beginn der Doppelblind-Phase (33).

Tabelle 4-45: Wirksamkeit von Tofacitinib in der klinischen Prüfung A3921104

Endpunkt	**Tofacitinib**	**Placebo**	**Tofacitinib vs. Placebo[a]**
Anzahl (Anteil) Patienten mit Krankheitsschub gemäß den PRCSG/PRINTO-Kriterien[b]	n/N (%): 21/72 (29,17)	n/N (%): 37/70 (52,86)	Unterschied in % [95-%-KI]; p-Wert: -23,69 [-39,41; -7,98]; 0,0031
Anzahl (Anteil) Patienten mit:	n/N (%):	n/N (%):	Unterschied in % [95-%-KI]; p-Wert:
ACR-30-Ansprechen[c]	51/72 (70,83)	33/70 (47,14)	23,69 [7,97; 39,41]; 0,0031
ACR-50-Ansprechen[c]	48/72 (66,67)	33/70 (47,14)	19,52 [3,55; 35,50]; 0,0166
ACR-70-Ansprechen[c]	39/72 (54,17)	26/70 (37,14)	17,02 [0,88; 33,17]; 0,0387
Veränderung des CHAQ-*Disability-Index* gegenüber *Baseline*[d]	n; LS-MW (SEM): 49; -0,09 (0,04)	n; LS-MW (SEM): 33; 0,03 (0,04)	LS-MWD [95-%-KI]; p-Wert: -0,12 [-0,22; -0,01]; 0,0292

Innerhalb der Doppelblind-Phase (ab dem Tag der Randomisierung)

a: Normal-Approximation.

b: n gibt die Anzahl der Patienten mit einem Krankheitsschub zu jeglichem Zeitpunkt von Tag 1 bis Tag 196 der Doppelblind-Phase an. Sobald bei einem Patienten ein Krankheitsschub auftrat oder er die klinische Prüfung aus irgendeinem Grund abbrach, außer wenn er sich in klinischer Remission befand (24 Wochen inaktive Erkrankung), wurde er bei der Abbruchuntersuchung und bei allen nachfolgenden Untersuchungen in der Doppelblind-Phase in die Kategorie „Krankheitsschub" eingestuft.

c: Das Ansprechen zu Woche 44 (= Woche 26 der Doppelblind-Phase) wird relativ zur *Open-Label-Baseline* berechnet.

d: Die *Baseline* der Doppelblind-Phase (Woche 18 = Woche vor der Doppelblind-Phase) wurde verwendet. n gibt die Anzahl der zu Woche 44 auswertbaren Patienten an. Die Analyse basiert auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (*Mixed Model for Repeated Measures,* MMRM) mit festen Effekten für Behandlung, Visite, JIA-Kategorie, *Open-Label-Baseline*-CRP, Behandlung-pro-Visite-Interaktion und Wert der doppelblinden *Baseline*. Zur Schätzung der Nennerfreiheitsgrade wurde die Kenward-Roger-Approximation verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.

Quelle: Klinischer Studienbericht (33)

ACR: *American College of Rheumatology;* CHAQ: *Child Health Assessment Questionnaire;* CRP: C-reaktives Protein; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: *Least-Squares*-Mittelwert; LS-MWD: *Least-Squares*-Mittelwert-Differenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*Mixed Model for Repeated Measures*); PRCSG: *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*; PRINTO: *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*; SEM: Standardfehler des LS-MW

Tabelle 4-46 gibt einen Überblick zu den Sicherheitsdaten der klinischen Prüfung A3921104. Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in der Doppelblind-Phase bei 77,3 % der mit Tofacitinib

behandelten Patienten und bei 74,1 % der Patienten im Placebo-Arm auf. Dabei handelte es sich im Tofactinib-Arm ausschließlich bzw. im Placebo-Arm überwiegend um nicht-schwere UE. Schwerwiegende UE wurden bei 1,1 % der Patienten mit Tofacitinib und bei 2,4 % der Patienten mit Placebo berichtet. Die klinische Prüfung wurde von 18,2 % der Patienten mit Tofacitinib und von 34,1 % der Patienten mit Placebo aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Im Placebo-Arm haben im Vergleich zum Tofacitinib-Arm mehr Patienten aufgrund von UE, die den *Preferred Terms* „Krankheitsprogression" (Tofacitinib: 9,1 %; Placebo: 11,8 %) und „juvenile idiopathische Arthritis" (Tofacitinib: 3,4 %; Placebo: 14,1 %) zugeordnet werden, die Behandlung abgebrochen (33).

Tabelle 4-46: Sicherheit von Tofacitinib in der klinischen Prüfung A3921104

Endpunkt	**Tofacitinib**	**Placebo**
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Anzahl (Anteil) Patienten mit:	n/N (%):	n/N (%):
UE	68/88 (77,3)	63/85 (74,1)
schwerwiegenden UE	1/88 (1,1)	2/85 (2,4)
schweren UE	0/88	3/85 (3,5)
Studienabbruch aufgrund von UE	16/88 (18,2)	29/85 (34,1)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0/88	0/85
Dosisreduktion oder zeitweisem Abbruch aufgrund von UE	9/88 (10,2)	8/85 (9,4)

Während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (*treatment-emergent adverse events*, TEAE) in der Doppelblind-Phase (ab dem Tag der Randomisierung) und bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Patienten wurden nur einmal pro Behandlung in jeder Zeile gezählt.

Schwere UE basierten auf der Beurteilung des Prüfarztes. Studienabbruch aufgrund von UE umfasst Patienten mit einem UE-Eintrag, der darauf hinweist, dass das UE den Ausstieg des Patienten aus der klinischen Prüfung veranlasst hat. Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE umfasst Patienten mit einem UE-Eintrag, der darauf hinweist, dass die Studienmedikation abgebrochen wurde, aber das UE nicht zum Studienabbruch führte.

Das *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) 22.0 wurde angewendet.

Quelle: Klinischer Studienbericht (33)

MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; TEAE: während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (*treatment-emergent adverse event*); UE: unerwünschtes Ereignis

Insgesamt zeigen Ergebnisse der klinischen Prüfung A3921104, dass Symptome der pJIA/ jPsA mit Tofacitinib wirksam behandelt können und ein Ansprechen rasch erreicht werden kann (33). Dass die Wirksamkeit auch unter Langzeittherapie erhalten bleibt, wurde in einer Interimsanalyse der laufenden *Open-Label-Extension*-Studie (A3921145) zu Tofacitinib für einen Zeitraum von bis zu 1,5 Jahren demonstriert. Langzeitdaten zur Sicherheit liegen für eine Nachbeobachtungsdauer von bis zu 5,5 Jahren vor (34). Die Wirksamkeit besteht konsistent innerhalb verschiedener Altersgruppen und verschiedener Subtypen der pJIA/ jPsA (33). Im Gegensatz zu biologischen Therapien (35) ist bei Tofacitinib zu erwarten, dass es als

synthetisches „*small molecule*“ keine Immunogenität und somit keinen sekundären Wirkverlust verursacht (36).

Gleichzeitig erwies sich Tofacitinib sowohl in der klinischen Prüfung der Phase III als auch in der *Open-Label-Extension*-Studie bei Patienten mit pJIA/ jPsA als sicher und gut verträglich (33). Die mit der Behandlung mit Tofacitinib verbundenen Risiken waren gut handhabbar und sind in der Fachinformation sowie im Risikomanagementplan adäquat adressiert. Es ergaben sich im JIA-Studienprogramm bei Kindern bisher keine neuen Sicherheitsbedenken gegenüber der bereits zugelassenen Indikation RA bei Erwachsenen.

Gesamtschau

Die Bedeutung von Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigt sich insbesondere anhand des rasch eintretenden Ansprechens, der Vermeidung von Krankheitsschüben, der Verbesserung der körperlichen Funktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil und ohne sekundären Wirkverlust sowie anhand des einfachen Verabreichungswegs als orale Therapie und des breiten Therapiespektrums. Zusammenfassend stellt Tofacitinib daher eine Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, mit der ein relevanter therapeutischer Bedarf für Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, gedeckt werden kann.

Es liegt jedoch keine Evidenz vor, die nach den Anforderungen der Nutzenbewertung geeignet ist, einen Zusatznutzen gegenüber der zVT abzuleiten. Daher kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für Tofacitinib formal **kein Zusatznutzen belegt** werden.

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 4-47: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Teilpopulation 1: Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben.	Zusatznutzen nicht belegt
Teilpopulation 2: Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.	Zusatznutzen nicht belegt
bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(biological disease-modifying antirheumatic drug)*; DMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum *(disease-modifying antirheumatic drug)*; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis	

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 2005[19], Molenberghs 2010[20]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[21]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[22]) 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:

[19] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[20] 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.
[21] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[22] 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 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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand August 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-174 - Tofacitinib zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1.April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B3, in Kraft getreten am 28. August 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf. [Zugriff am: 08.08.2021].
4. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet (London, England). 2011;377(9783):2138-49.
5. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. The Journal of rheumatology. 2004;31(2):390-2.
6. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile Idiopathic Arthritis. Balkan medical journal. 2017;34(2):90-101.
7. Waite-Jones JM, Madill A. Amplified ambivalence: having a sibling with juvenile idiopathic arthritis. Psychology & health. 2008;23(4):477-92.

8. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(6):819-28.
9. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). S2k-Leitlinie "Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis". 3. Auflage. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020l_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf. [Zugriff am: 05.08.2021].
10. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(6):92-i.
11. Umławska W, Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Arch Med Sci. 2010;6(1):19-23.
12. Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Falcone A, Lombardini G, Bandeira M, et al. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. The Journal of rheumatology. 2009;36(3):628-34.
13. Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Start in Juvenile Idiopathic Arthritis and the Likelihood of a Drug-Free Remission in Young Adulthood. Arthritis care & research. 2019;71(4):471-81.
14. Listing M, Mönkemöller K, Liedmann I, Niewerth M, Sengler C, Listing J, et al. The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: results of the German multicenter inception cohort (ICON). Arthritis research & therapy. 2018;20(1):106.
15. Otten MH, Prince FH, Anink J, Ten Cate R, Hoppenreijs EP, Armbrust W, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(5):721-7.
16. Shoop-Worrall SJW, Verstappen SMM, Baildam E, Chieng A, Davidson J, Foster H, et al. How common is clinically inactive disease in a prospective cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis? The importance of definition. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(8):1381-8.
17. Cakan M, Ayaz NA, Karadag SG, Tanatar A. The necessity, efficacy and safety of biologics in juvenile idiopathic arthritis. Northern clinics of Istanbul. 2020;7(2):118-23.
18. Nalbanti P, Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsi P, Farmaki E, Bamidis P, et al. Juvenile idiopathic arthritis in the biologic era: predictors of the disease progression and need for early introduction of biologic treatment. Rheumatology international. 2018;38(7):1241-50.
19. Kerrigan SA, McInnes IB. JAK Inhibitors in Rheumatology: Implications for Paediatric Syndromes? Current rheumatology reports. 2018;20(12):83-.
20. Orenius T, LicPsych, Säilä H, Mikola K, Ristolainen L. Fear of Injections and Needle Phobia Among Children and Adolescents: An Overview of Psychological, Behavioral, and Contextual Factors. SAGE Open Nursing. 2018;4:2377960818759442.
21. Jacobse J, Ten Voorde W, Rissmann R, Burggraaf J, Ten Cate R, Schrier L. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. European journal of pediatrics. 2019;178(1):17-20.

22. Ringold S, Grant S, Girdish C, Wallace CA, Sullivan SD. Methotrexate and injectable tumor necrosis factor-alpha inhibitor adherence and persistence in children with rheumatic diseases. The Journal of rheumatology. 2013;40(1):80-6.
23. Louder AM, Singh A, Saverno K, Cappelleri JC, Aten AJ, Koenig AS, et al. Patient Preferences Regarding Rheumatoid Arthritis Therapies: A Conjoint Analysis. Am Health Drug Benefits. 2016;9(2):84-93.
24. Alten R, Kruger K, Rellecke J, Schiffner-Rohe J, Behmer O, Schiffhorst G, et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. Patient preference and adherence. 2016;10:2217-28.
25. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. The New England journal of medicine. 2000;342(11):763–9.
26. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. The New England journal of medicine. 2008;359(8):810–20.
27. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and rheumatism. 2010;62(6):1792-802.
28. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(6):1110–7.
29. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeft AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and rheumatism. 2012;64(6):2012-21.
30. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(1):21–9.
31. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2015;67(8):2240–9.
32. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet (London, England). 2008;372(9636):383–91.
33. Pfizer Inc. Efficacy, Safety, and Tolerability of Tofacitinib for Treatment of Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) in Children and Adolescent Subjects. Final Clinical Study Report. 2019.
34. Brunner HI, Akikusa J, Al-Abadi E, Bohnsack J, Boteanu AL, Chedeville G, et al. Abstract Number: 1495. Tofacitinib for the Treatment of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: An Interim Analysis of Data up to 5.5 Years from an Open-label, Long-term Extension Study. Meeting: ACR Convergence 2020. 2020. Verfügbar unter: https://acrabstracts.org/abstract/tofacitinib-for-the-treatment-of-patients-with-juvenile-idiopathic-arthritis-an-interim-analysis-of-data-up-to-5-5-years-from-an-open-label-long-term-extension-study/. [Zugriff am: 03.08.2021].

35. Doeleman MJH, van Maarseveen EM, Swart JF. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford, England). 2019;58(10):1839-49.
36. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2019;58(Suppl 1):i43-i54.
37. 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 – Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis). Beschluss vom 19.10.2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3091/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.08.2021].
38. 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 – Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis, Neubewertung nach Fristablauf). Beschluss vom 01.11.2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3550/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.08.2021].
39. 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 – Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). Beschluss vom 21.02.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3678/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.08.2021].
40. 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 – Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). Beschluss vom 21.02.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3681/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.08.2021].
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13): Rheumatoide Arthritis, vorbehandelte Patienten, Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/731/. [Zugriff am: 08.09.2021].
42. 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.
43. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Chapter 6.4.11.1, The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for identifying randomized trials in MEDLINE. 2008. Verfügbar unter: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_4_11_1_the_cochrane_highly_sensitive_search_strategies_for.htm. [Zugriff am: 03.08.2021].
44. clinicaltrials.gov. Efficacy Study Of Tofacitinib In Pediatric JIA Population: NCT02592434, A3921104 | 2015-001438-46 | PROPEL STUDY | PROPEL. 2015. Verfügbar unter: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01493403/full. [Zugriff am: 03.08.2021].

45. clinicaltrials.gov. Efficacy Study Of Tofacitinib In Pediatric JIA Population. ClinicalTrials.gov; 2015. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592434 [Zugriff am: 03.08.2021].
46. EU-CTR. EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TOFACITINIB FOR TREATMENT OF POLYARTICULAR COURSE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA) IN CHILDREN AND ADOLESCENT SUBJECTS: 2015-001438-46, A3921104. EudraCT; 2015. cited JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA) JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001438-46. [Zugriff am: 03.08.2021].
47. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis and rheumatism. 1997;40(7):1202-9.
48. Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, Giannini EH. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2002;29(5):1058-64.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[23] 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

Tabelle 4-48: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	02.08.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (42) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Cochrane-Filter für randomisierte Studien (43) – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	arthritis, juvenile[mh]	10.762
2	juven*[tiab] AND rheum*[tiab] AND arthrit*[tiab]	6.616
3	JRA[tiab]	1.257
4	juven*[tiab] AND idiopath*[tiab] AND arthrit*[tiab]	6.172
5	JIA[tiab]	4.372
6	polyarticul*[tiab] AND (#4 OR #5)	784
7	pJIA[tiab]	51
8	extend*[tiab] AND oligoarthrit*[tiab]	87
9	enthesit*[tiab] AND arthrit*[tiab]	1.447
10	juven*[tiab] AND psoria*[tiab] AND arthrit*[tiab]	735
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	15.752
12	tofacitinib[tiab]	1.717
13	tasocitinib[tiab]	16
14	"CP-690550"[tiab] OR "CP690550"[tiab] OR "CP 690550"[tiab] OR "CP-690,550"[tiab] OR "CP 690 550"[tiab] OR "CP-690 550"[tiab]	110
15	xeljanz[tiab]	37
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	1.793
17	randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab]	903.842
18	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1.362.885
19	#11 AND #16 AND #17 AND #18	**10**

Tabelle 4-49: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - RCT

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Elsevier Embase
Datum der Suche	02.08.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (42) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'arthritis, juvenile'/exp	23.637
2	(juven* NEXT/3 rheum* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	4.086
3	JRA:ti,ab,kw	1.523
4	(juven* NEXT/3 idiopath* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	12.210
5	JIA:ti,ab,kw	10.008
6	polyarticul*:ti,ab,kw AND (#4 OR #5)	2.125
7	pJIA:ti,ab,kw	196
8	(extend* NEXT/1 oligoarthrit*):ti,ab,kw	185
9	(enthesit* NEXT/3 arthrit*):ti,ab,kw	1.061
10	juven*:ti,ab,kw AND (psoria* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	1.278
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	27.387
12	tofacitinib:ti,ab,kw	3.702
13	tasocitinib:ti,ab,kw	45
14	'cp-690550':ti,ab,kw OR 'cp690550':ti,ab,kw OR 'cp 690550':ti,ab,kw OR 'cp-690,550':ti,ab,kw OR 'cp 690 550':ti,ab,kw OR 'cp-690 550':ti,ab,kw	246
15	xeljanz:ti,ab,kw	51
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	3.858
17	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.922.092
18	#11 AND #16 AND #17	**17**

Tabelle 4-50: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced
Datum der Suche	02.08.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine verwendet

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	308
2	(juven* NEXT/3 rheum* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	482
3	JRA:ti,ab,kw	66
4	(juven* NEXT/3 idiopath* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	638
5	JIA:ti,ab,kw	639
6	polyarticul*:ti,ab,kw AND (#4 OR #5)	164
7	pJIA:ti,ab,kw	22
8	(extend* NEXT/1 oligoarthrit*):ti,ab,kw	8
9	(enthesit* NEXT/3 arthrit*):ti,ab,kw	71
10	juven*:ti,ab,kw AND (psoria* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	51
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1.052
12	tofacitinib:ti,ab,kw	863
13	tasocitinib:ti,ab,kw	21
14	'cp-690550':ti,ab,kw OR 'cp690550':ti,ab,kw OR 'cp 690550':ti,ab,kw OR 'cp-690,550':ti,ab,kw OR 'cp 690 550':ti,ab,kw OR 'cp-690 550':ti,ab,kw	171
15	xeljanz:ti,ab,kw	18
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	900
17	#11 AND #16	9
18	#17 in „Trials“	**9**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Teil 1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-51: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT mit Tofacitinib für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	02.08.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (42) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Cochrane-Filter für randomisierte Studien (43) – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	arthritis, juvenile[mh]	10.762
2	juven*[tiab] AND rheum*[tiab] AND arthrit*[tiab]	6.616
3	JRA[tiab]	1.257
4	juven*[tiab] AND idiopath*[tiab] AND arthrit*[tiab]	6.172
5	JIA[tiab]	4.372
6	polyarticul*[tiab] AND (#4 OR #5)	784
7	pJIA[tiab]	51
8	extend*[tiab] AND oligoarthrit*[tiab]	87
9	enthesit*[tiab] AND arthrit*[tiab]	1.447
10	juven*[tiab] AND psoria*[tiab] AND arthrit*[tiab]	735
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	15.752
12	tofacitinib[tiab]	1.717
13	tasocitinib[tiab]	16
14	"CP-690550"[tiab] OR "CP690550"[tiab] OR "CP 690550"[tiab] OR "CP-690,550"[tiab] OR "CP 690 550"[tiab] OR "CP-690 550"[tiab]	110
15	xeljanz[tiab]	37
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	1.793
17	randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab]	903.842
18	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1.362.885
19	#11 AND #16 AND #17 AND #18	**10**

Tabelle 4-52: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - RCT mit Tofacitinib für indirekte Vergleiche

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Elsevier Embase
Datum der Suche	02.08.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (42) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'arthritis, juvenile'/exp	23.637
2	(juven* NEXT/3 rheum* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	4.086
3	JRA:ti,ab,kw	1.523
4	(juven* NEXT/3 idiopath* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	12.210
5	JIA:ti,ab,kw	10.008
6	polyarticul*:ti,ab,kw AND (#4 OR #5)	2.125
7	pJIA:ti,ab,kw	196
8	(extend* NEXT/1 oligoarthrit*):ti,ab,kw	185
9	(enthesit* NEXT/3 arthrit*):ti,ab,kw	1.061
10	juven*:ti,ab,kw AND (psoria* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	1.278
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	27.387
12	tofacitinib:ti,ab,kw	3.702
13	tasocitinib:ti,ab,kw	45
14	'cp-690550':ti,ab,kw OR 'cp690550':ti,ab,kw OR 'cp 690550':ti,ab,kw OR 'cp-690,550':ti,ab,kw OR 'cp 690 550':ti,ab,kw OR 'cp-690 550':ti,ab,kw	246
15	xeljanz:ti,ab,kw	51
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	3.858
17	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.922.092
18	#11 AND #16 AND #17	**17**

Tabelle 4-53: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT mit Tofacitinib für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	02.08.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	308
2	(juven* NEXT/3 rheum* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	482
3	JRA:ti,ab,kw	66
4	(juven* NEXT/3 idiopath* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	638
5	JIA:ti,ab,kw	639
6	polyarticul*:ti,ab,kw AND (#4 OR #5)	164
7	pJIA:ti,ab,kw	22
8	(extend* NEXT/1 oligoarthrit*):ti,ab,kw	8
9	(enthesit* NEXT/3 arthrit*):ti,ab,kw	71
10	juven*:ti,ab,kw AND (psoria* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	51
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1.052
12	tofacitinib:ti,ab,kw	863
13	tasocitinib:ti,ab,kw	21
14	'cp-690550':ti,ab,kw OR 'cp690550':ti,ab,kw OR 'cp 690550':ti,ab,kw OR 'cp-690,550':ti,ab,kw OR 'cp 690 550':ti,ab,kw OR 'cp-690 550':ti,ab,kw	171
15	xeljanz:ti,ab,kw	18
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	900
17	#11 AND #16	9
18	#17 in „Trials“	**9**

Teil 2: Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-54: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	02.08.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (42) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Cochrane-Filter für randomisierte Studien (43) – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	arthritis, juvenile[mh]	10.762
2	juven*[tiab] AND rheum*[tiab] AND arthrit*[tiab]	6.616
3	JRA[tiab]	1.257
4	juven*[tiab] AND idiopath*[tiab] AND arthrit*[tiab]	6.172
5	JIA[tiab]	4.372
6	polyarticul*[tiab] AND (#4 OR #5)	784
7	pJIA[tiab]	51
8	extend*[tiab] AND oligoarthrit*[tiab]	87
9	enthesit*[tiab] AND arthrit*[tiab]	1.447
10	juven*[tiab] AND psoria*[tiab] AND arthrit*[tiab]	735
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	15.752
12	randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab]	903.842
13	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1.362.885
14	#11 AND #12 AND #13	**566**

Tabelle 4-55: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Elsevier Embase
Datum der Suche	02.08.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (42) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	'arthritis, juvenile'/exp	23.637
2	(juven* NEXT/3 rheum* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	4.086
3	JRA:ti,ab,kw	1.523
4	(juven* NEXT/3 idiopath* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	12.210
5	JIA:ti,ab,kw	10.008
6	polyarticul*:ti,ab,kw AND (#4 OR #5)	2.125
7	pJIA:ti,ab,kw	196
8	(extend* NEXT/1 oligoarthrit*):ti,ab,kw	185
9	(enthesit* NEXT/3 arthrit*):ti,ab,kw	1.061
10	juven*:ti,ab,kw AND (psoria* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	1.278
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	27.387
12	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.922.092
13	#11 AND #12	**1.833**

Tabelle 4-56: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	02.08.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	308
2	(juven* NEXT/3 rheum* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	482
3	JRA:ti,ab,kw	66
4	(juven* NEXT/3 idiopath* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	638
5	JIA:ti,ab,kw	639
6	polyarticul*:ti,ab,kw AND (#4 OR #5)	164
7	pJIA:ti,ab,kw	22
8	(extend* NEXT/1 oligoarthrit*):ti,ab,kw	8
9	(enthesit* NEXT/3 arthrit*):ti,ab,kw	71
10	juven*:ti,ab,kw AND (psoria* NEXT/1 arthrit*):ti,ab,kw	51
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1.052
12	#11 in „Trials“	**1.038**

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/
Datum der Suche	02.08.2021
Suchstrategie	juvenile idiopathic arthritis OR JIA OR juvenile rheumatoid arthritis [CONDITION] tofacitinib OR tasocitinib OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550 [OTHER TERMS]
Treffer	**4**

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.08.2021
Suchstrategie	(tofacitinib OR tasocitinib OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550) AND juven* AND arthrit*
Treffer	**4**

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO) (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx

Datum der Suche	02.08.2021
Suchstrategie	(tofacitinib OR tasocitinib OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550) AND juven* AND arthrit*
Treffer	**5**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Teil 1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für indirekte Vergleiche

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/
Datum der Suche	02.08.2021
Suchstrategie	juvenile idiopathic arthritis OR JIA OR juvenile rheumatoid arthritis [CONDITION] tofacitinib OR tasocitinib OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550 [OTHER TERMS]
Treffer	**4**

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.08.2021
Suchstrategie	(tofacitinib OR tasocitinib OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550) AND juven* AND arthrit*
Treffer	**4**

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO) (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	02.08.2021
Suchstrategie	(tofacitinib OR tasocitinib OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550) AND juven* AND arthrit*
Treffer	**5**

Teil 2: Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search
Datum der Suche	02.08.2021

Suchstrategie	juvenile idiopathic arthritis OR JIA OR juvenile rheumatoid arthritis [CONDITION]
Treffer	**240**

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.08.2021
Suchstrategie	juven* AND arthrit*
Treffer	**88**

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO) (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	02.08.2021
Suchstrategie	juven* AND arthrit*
Treffer	**419**

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

Teilpopulation 1

Alle Treffer wurden auf Titel-/ Abstract-Ebene ausgeschlossen. Es wurden keine Volltexte gesichtet.

Teilpopulation 2

Alle Treffer wurden auf Titel-/ Abstract-Ebene ausgeschlossen. Es wurden keine Volltexte gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Teil 1: Suche nach RCT mit Tofacitinib für indirekte Vergleiche

Teilpopulation 1

#	Quelle	Ausschluss-grund
1.	clinicaltrials.gov. A Safety, Efficacy And Pharmacokinetics Study Of Tofacitinib In Pediatric Patients With sJIA. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03000439; 2016.	A1

Teilpopulation 2

#	Quelle	Ausschluss-grund
1.	clinicaltrials.gov. A Safety, Efficacy And Pharmacokinetics Study Of Tofacitinib In Pediatric Patients With sJIA. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03000439; 2016.	A1

Teil 2: Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

Teilpopulation 1

#	Quelle	Ausschluss-grund
1	Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Schneider R, Xavier R, Allen R et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2015; 67(3):840–8.	A6
2	Bharucha KN, Brunner HI, Calvo Penadés I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Oliveira S et al. Growth During Tocilizumab Therapy for Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis: 2-year Data from a Phase III Clinical Trial. The Journal of rheumatology 2018; 45(8):1173–9.	A1
3	Billiau AD, Loop M, Le P-Q, Berthet F, Philippet P, Kasran A et al. Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford, England) 2010; 49(8):1550–8.	A5
4	Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Annals of the Rheumatic Diseases 2018; 77(1):21–9.	A1
5	Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Annals of the Rheumatic Diseases 2015; 74(6):1110–7.	A1
6	Burgos-Vargas R, Tse SML, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. Arthritis care & research 2015; 67(11):1503–12.	A6
7	Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A, Larbre J-P, Mainbourg S, Duquesne A et al. The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Rheumatology (Oxford, England) 2020; 59(9):2226–36.	A1
8	clinicaltrials.gov. Study of Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Children With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00048542. 2002.	A1
9	clinicaltrials.gov. BMS-188667 in Children and Adolescents With Juvenile Rheumatoid Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00095173. 2004.	A1
10	clinicaltrials.gov. A Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00642460. 2008.	A6
11	clinicaltrials.gov. A Study of Tocilizumab in Patients With Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00988221. 2009.	A1
12	clinicaltrials.gov. Etanercept Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone in Children With Polyarticular Course Juvenile Rheumatoid Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03781375. 2018.	A1
13	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Etanercept (Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor Fusion Protein [TNFR: fc]) in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03780959. 2018.	A1
14	Correll CK, Shrader P, Dennos A, Phillips T, Shiff NJ, Verstegen RHJ et al. Effectiveness and Safety of High-Dose Biologics in Juvenile Idiopathic Arthritis in the	A5

#	Quelle	Ausschluss-grund
	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Arthritis Care Res (Hoboken) 2021, doi: 10.1002/acr.24727. Online ahead of print	
15	Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2015; 67(8):2240–9.	A1
16	Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. The New England journal of medicine 2000; 342(11):763–9.	A1
17	Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism 2006; 54(6):1987–94.	A5
18	Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, Jung L, Jarosova K, Němcová D et al. Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. RMD open 2020; 6(2):e001208	A1
19	Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis and rheumatism 2003; 48(1):218–26.	A5
20	Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. The New England journal of medicine 2008; 359(8):810–20.	A1
21	Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2015; 67(10):2759–70.	A5
22	Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). Trials 2014; 15:14.	A1
23	Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, Hughes DA, McKay A, Rosala-Hallas A et al. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a RCT. Health technology assessment (Winchester, England) 2019; 23(15):1–140.	A1
24	Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. The New England journal of medicine 2017; 376(17):1637–46.	A1
25	Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and rheumatism 2010; 62(6):1792–802.	A5
26	Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet (London, England) 2008; 372(9636):383–91.	A1
27	Smith JA, Thompson DJS, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and rheumatism 2005; 53(1):18–23.	A1

#	**Quelle**	**Ausschluss-grund**
28	WHO ICTRP. A 24 week randomized double-blind, placebo controlled withdrawal trial with a 16 week open label lead-in phase, and 64 week open label follow-up, to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011593-15-NL. 2009.	A1
29	WHO ICTRP. Study Evaluating Etanercept in 3 Subtypes of Childhood Arthritis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012520-84-BE. 2009.	A5
30	WHO ICTRP. A Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects with Enthesitis Related Arthritis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017938-46-DE. 2010.	A6
31	WHO ICTRP. Remission Induction by Etanercept in Enthesitis related Arthritis JIA-Patients (juvenile undifferentiated Spondylarthropathy). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020423-51-DE. 2010.	A1
32	WHO ICTRP. Study of the Safety and Efficacy of CNTO 148 (Golimumab) in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and Multiple Joint Involvement Who Have Poor Response to Methotrexate (GO KIDS). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015019-42-LT. 2010.	A2
33	WHO ICTRP. Randomised Control Trial of the Clinical Effectiveness, Safety and Cost Effectiveness of Adalimumab in Combination with Methotrexate for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. - SYCAMORE. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021141-41-GB 2011.	A1
34	WHO ICTRP. CHAMP Trial: comparing monotherapy and polytherapy treatment strategies in newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003260-20-NL. 2015.	A2
35	WHO ICTRP. Reducing side effects from methotrexate in juvenile arthritis treatment. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001571-21-NL. 2018.	A2
36	Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet (London, England) 2008; 371(9617):998–1006.	A1
37	Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. The Journal of rheumatology 2014; 41(4):759–67.	A1

Teilpopulation 2

#	Quelle	Ausschluss-grund
1	Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Schneider R, Xavier R, Allen R et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2015; 67(3):840–8.	A6
2	Bharucha KN, Brunner HI, Calvo Penadés I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Oliveira S et al. Growth During Tocilizumab Therapy for Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis: 2-year Data from a Phase III Clinical Trial. The Journal of rheumatology 2018; 45(8):1173–9.	A1
3	Billiau AD, Loop M, Le P-Q, Berthet F, Philippet P, Kasran A et al. Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford, England) 2010; 49(8):1550–8.	A5
4	Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Annals of the Rheumatic Diseases 2018; 77(1):21–9.	A1
5	Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Annals of the Rheumatic Diseases 2015; 74(6):1110–7.	A1
6	Burgos-Vargas R, Tse SML, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. Arthritis care & research 2015; 67(11):1503–12.	A6
7	Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A, Larbre J-P, Mainbourg S, Duquesne A et al. The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Rheumatology (Oxford, England) 2020; 59(9):2226–36.	A1
8	clinicaltrials.gov. Study of Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Children With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00048542. 2002.	A1
9	clinicaltrials.gov. BMS-188667 in Children and Adolescents With Juvenile Rheumatoid Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00095173. 2004.	A1
10	clinicaltrials.gov. A Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00642460. 2008.	A6
11	clinicaltrials.gov. A Study of Tocilizumab in Patients With Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00988221. 2009.	A1
12	clinicaltrials.gov. Etanercept Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone in Children With Polyarticular Course Juvenile Rheumatoid Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03781375. 2018.	A1
13	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Etanercept (Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor Fusion Protein [TNFR: fc]) in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03780959. 2018.	A1
14	Correll CK, Shrader P, Dennos A, Phillips T, Shiff NJ, Verstegen RHJ et al. Effectiveness and Safety of High-Dose Biologics in Juvenile Idiopathic Arthritis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Arthritis Care Res (Hoboken) 2021, doi: 10.1002/acr.24727. Online ahead of print	A5

#	Quelle	Ausschluss-grund
15	Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2015; 67(8):2240–9.	A1
16	Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. The New England journal of medicine 2000; 342(11):763–9.	A1
17	Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism 2006; 54(6):1987–94.	A5
18	Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, Jung L, Jarosova K, Němcová D et al. Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. RMD open 2020; 6(2):e001208	A1
19	Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis and rheumatism 2003; 48(1):218–26.	A5
20	Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. The New England journal of medicine 2008; 359(8):810–20.	A1
21	Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2015; 67(10):2759–70.	A5
22	Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). Trials 2014; 15:14.	A1
23	Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, Hughes DA, McKay A, Rosala-Hallas A et al. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a RCT. Health technology assessment (Winchester, England) 2019; 23(15):1–140.	A1
24	Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. The New England journal of medicine 2017; 376(17):1637–46.	A1
25	Ruperto N, Lovell DJ, Li T, Sztajnbok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis care & research 2010; 62(11):1542–51.	A1
26	Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and rheumatism 2010; 62(6):1792–802.	A5
27	Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet (London, England) 2008; 372(9636):383–91.	A1
28	Smith JA, Thompson DJS, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the	A1

#	Quelle	Ausschluss-grund
	treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and rheumatism 2005; 53(1):18–23.	
29	WHO ICTRP. A 24 week randomized double-blind, placebo controlled withdrawal trial with a 16 week open label lead-in phase, and 64 week open label follow-up, to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011593-15-NL. 2009.	A1
30	WHO ICTRP. Study Evaluating Etanercept in 3 Subtypes of Childhood Arthritis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012520-84-BE. 2009.	A5
31	WHO ICTRP. A Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects with Enthesitis Related Arthritis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017938-46-DE. 2010.	A6
32	WHO ICTRP. Remission Induction by Etanercept in Enthesitis related Arthritis JIA-Patients (juvenile undifferentiated Spondylarthropathy). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020423-51-DE. 2010.	A1
33	WHO ICTRP. Study of the Safety and Efficacy of CNTO 148 (Golimumab) in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and Multiple Joint Involvement Who Have Poor Response to Methotrexate (GO KIDS). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015019-42-LT. 2010.	A1
34	WHO ICTRP. Randomised Control Trial of the Clinical Effectiveness, Safety and Cost Effectiveness of Adalimumab in Combination with Methotrexate for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. - SYCAMORE. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021141-41-GB 2011.	A1
35	WHO ICTRP. CHAMP Trial: comparing monotherapy and polytherapy treatment strategies in newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003260-20-NL. 2015.	A2
36	WHO ICTRP. Reducing side effects from methotrexate in juvenile arthritis treatment. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001571-21-NL. 2018.	A2
37	Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet (London, England) 2008; 371(9617):998–1006.	A1
38	Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. The Journal of rheumatology 2014; 41(4):759–67.	A1

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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

Übersicht:

	Anzahl Treffer
clinicaltrials.gov	4
EU-CTR	4; davon Dubletten: 4
ICTRP	5 Treffer zu 3 unterschiedlichen Studien, davon Dubletten: 3
Gesamt	13; um Dubletten bereinigt: 4

Teilpopulation 1

#	**Studien-ID**	**Titel**	**Ausschluss-grund**
clinicaltrials.gov			
1	NCT03000439	A Safety, Efficacy And Pharmacokinetics Study Of Tofacitinib In Pediatric Patients With sJIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000439	A1
2	NCT01500551	Long-Term Safety Study Of Tofacinib In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500551	A5
3	NCT01513902	Pharmacokinetics Of CP-690,550 In Pediatric Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513902	A5
4	NCT02592434	Efficacy Study Of Tofacitinib In Pediatric JIA Population https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592434	A1
EU-CTR			
Keine weiteren Studien			
ICTRP			
Keine weiteren Studien			

Teilpopulation 2

#	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
1	NCT03000439	A Safety, Efficacy And Pharmacokinetics Study Of Tofacitinib In Pediatric Patients With sJIA https://clinicaltrials.gov/show/NCT0300043	A1
2	NCT01500551	Long-Term Safety Study Of Tofacinib In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500551	A5
3	NCT01513902	Pharmacokinetics Of CP-690,550 In Pediatric Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513902	A5
4	NCT02592434	Efficacy Study Of Tofacitinib In Pediatric JIA Population https://clinicaltrials.gov/show/NCT02592434	A1
EU-CTR			
Keine weiteren Studien			
ICTRP			
Keine weiteren Studien			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Teil 1: Suche nach RCT mit Tofacitinib für indirekte Vergleiche

Übersicht:

	Anzahl Treffer
clinicaltrials.gov	4
EU-CTR	4; davon Dubletten: 4
ICTRP	5 Treffer zu 3 unterschiedlichen Studien, davon Dubletten: 3
Gesamt	13; um Dubletten bereinigt: 4

Teilpopulation 1

#	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
1	NCT03000439	A Safety, Efficacy And Pharmacokinetics Study Of Tofacitinib In Pediatric Patients With sJIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000439	A1
2	NCT01500551	Long-Term Safety Study Of Tofacinib In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500551	A5
3	NCT01513902	Pharmacokinetics Of CP-690,550 In Pediatric Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513902	A5
EU-CTR			
Keine weiteren Studien			
ICTRP			
Keine weiteren Studien			

Teilpopulation 2

#	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
1	NCT03000439	A Safety, Efficacy And Pharmacokinetics Study Of Tofacitinib In Pediatric Patients With sJIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000439	A1
2	NCT01500551	Long-Term Safety Study Of Tofacinib In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500551	A5
3	NCT01513902	Pharmacokinetics Of CP-690,550 In Pediatric Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://clinicaltrials.gov/show/NCT01513902	A5
EU-CTR			
Keine weiteren Studien			
ICTRP			
Keine weiteren Studien			

Teil 2: Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

Übersicht:

	Anzahl Treffer
clinicaltrials.gov	240
EU-CTR	88; davon Dubletten: 48
ICTRP	419; davon Dubletten: 331
Gesamt	747; um Dubletten bereinigt: 368

Teilpopulation 1

#	**Studien-ID**	**Titel**	**Aus-schluss-grund**
clinicaltrials.gov			
1	NCT00000429	Calcium Supplements for Bone Health in Juvenile Rheumatoid Arthritis https://clinicaltrials.gov/show/NCT00000429	A2
2	NCT00001614	The Safety and Efficacy of Chicken Type II Collagen on Uveitis Associated With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001614	A2
3	NCT00001862	TNRF:Fc to Treat Eye Inflammation in Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001862	A5
4	NCT00004420	Study of Gammalinolenic Acid for Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004420	A2
5	NCT00006055	Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Life Threatening Autoimmune Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006055	A5
6	NCT00010335	Pilot Study of Total Body Irradiation in Combination With Cyclophosphamide, Anti-thymocyte Globulin, and Autologous CD34-Selected Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Children With Refractory Autoimmune Disorders https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010335	A5
7	NCT00012506	The Safety and Efficacy of a Tumor Necrosis Factor Receptor Fusion Protein on Uveitis Associated With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012506	A5
8	NCT00029042	Infliximab to Treat Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00029042	A2
9	NCT00034853	Meloxicam [Mobic] in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034853	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
10	NCT00036374	A Study of the Safety and Effectiveness of Infliximab (Remicade) in Patients With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036374	A2
11	NCT00037648	Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037648	A2
12	NCT00048542	Study of Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Children With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048542	A1
13	NCT00078793	Registry of Etanercept (Enbrel®) In Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078793	A5
14	NCT00078806	Safety and Efficacy Study of Etanercept (Enbrel®) In Children With Systemic Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078806	A1
15	NCT00090571	Juvenile Rheumatoid Arthritis Research Registry https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090571	A5
16	NCT00095173	BMS-188667 in Children and Adolescents With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095173	A1
17	NCT00130637	Human Anti-Tac (Daclizumab) to Treat Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)-Associated Uveitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00130637	A2
18	NCT00144599	Study of MRA for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144599	A1
19	NCT00144612	Long-term Treatment Study of MRA for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144612	A5
20	NCT00144625	Long-term Treatment Study of MRA for Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144625	A5
21	NCT00144664	Study of MRA for Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144664	A5
22	NCT00174291	Prevention of Growth Retardation by Early Treatment With Growth Hormone (GH) in Children With CJA Treated by Corticosteroid Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00174291	A1
23	NCT00195377	Study Evaluating Etanercept in Patients With Rheumatoid Arthritis(RA), Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), or Psoriatic Arthritis (PsA) in Spain https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195377	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
24	NCT00213187	PEAK Study (Physical Exercise and Activity in Kids) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213187	A2
25	NCT00277251	Alendronate Osteoporosis Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00277251	A1
26	NCT00279747	A One Year Double-blind Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Meloxicam Oral Suspension in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA/JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279747	A2
27	NCT00286689	Effects of Growth Hormone in Chronically Ill Children https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00286689	A5
28	NCT00289094	Randomized Fixed Bearing vs Mobile Bearing Cruciate Retaining TKA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289094	A2
29	NCT00289107	Randomized Fixed Bearing vs Mobile Bearing Cruciate Substituting TKA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289107	A2
30	NCT00339157	Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1RA) (ANAKINRA) IN SEVERE SYSTEMIC-ONSET JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00339157	A2
31	NCT00359775	Coping Skills Training (CST) for Children With Chronic Health Conditions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359775	A2
32	NCT00404482	Cyclosporine A in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Associated Chronic Anterior Uveitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404482	A2
33	NCT00415935	PRINTO (the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415935	A5
34	NCT00420251	Efficacy and Safety of Growth Hormone Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420251	A2
35	NCT00426218	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Subcutaneous ACZ885 in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426218	A5
36	NCT00443430	Trial of Early Aggressive Drug Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443430	A2
37	NCT00465504	Comparison of Two Different Methods of Delivering Local Analgesia During Intra-articular Corticosteroid Injections in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00465504	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38	NCT00484809	Study Evaluating the Tolerance and Safety of Enbrel (Etanercept) in Adults and Children https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484809	A5
39	NCT00487565	Clinical Investigation of the LCS® Complete Posterior Stabilized Mobile-bearing Total Knee System https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00487565	A2
40	NCT00511329	Growth Hormone in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) and With Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511329	A2
41	NCT00534495	Safety and Effectiveness of Rilonacept for Treating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Children and Young Adults https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534495	A2
42	NCT00570661	Phase II, Open Label, International, Multicentre Clinical Trial to Investigate Safety and Efficacy of Oral ITF2357 in Patients With Active Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis (SOJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570661	A2
43	NCT00570934	Supplementation With Vitamin D, Calcium or Both on Calcium Absorption and Bone Mineral Content in Children With JRA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570934	A2
44	NCT00573651	Safety and Efficacy of Gardasil in Females With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)/Seronegative Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573651	A2
45	NCT00591201	Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Infliximab in Juvenile Spondyloarthropathies https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00591201	A2
46	NCT00637780	Study To Determine The Pharmacokinetics Of Sulfasalazine In Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637780	A5
47	NCT00642460	A Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642460	A6
48	NCT00652925	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Celecoxib Suspension Compared to Naproxen Suspension in Patients With JRA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652925	A2
49	NCT00688545	Naturalistic Safety Registry Of Celecoxib (CELEBREX(R)) And NSAIDs In Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00688545	A5
50	NCT00690573	Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Adalimumab in Japanese Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690573	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
51	NCT00731965	Safety and Efficacy of Measles, Mumps, Rubella Vaccination in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731965	A2
52	NCT00762879	Spine Quantitative Computed Tomography (QCT) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00762879	A5
53	NCT00775437	Active Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Compassionate Use https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775437	A5
54	NCT00783510	Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Registry https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783510	A5
55	NCT00792233	Determining Predictors of Safe Discontinuation of Anti-TNF Treatment in JIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792233	A5
56	NCT00800371	Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Asymptomatic Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800371	A5
57	NCT00801593	Magnetic Resonance Imaging Follow-up on Temporomandibular Arthritis in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801593	A5
58	NCT00807846	A Study To Evaluate The Effects Of Celecoxib (Celebrex®) Or Naproxen On Blood Pressure In Pediatric Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00807846	A2
59	NCT00815282	Immune Response After Human Papillomavirus Vaccination in Patients With Autoimmune Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00815282	A5
60	NCT00836394	Effect of Whole Body Vibration Therapy in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836394	A2
61	NCT00862758	Request for Single Patient IND for Compassionate/Emergency Use of Tocilizumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00862758	A5
62	NCT00868751	Single Patient Use of Tocilizumab in Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868751	A5
63	NCT00886769	Single-dose Study to Assess Efficacy of Canakinumab (ACZ885) in Patients With Active Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00886769	A2
64	NCT00889863	Flare Prevention Study of Canakinumab in Patients With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889863	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
65	NCT00891046	An Open-label Extension Study of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Active Systemic Manifestations Manifestations and Response Characterization Study in Canakinumab Treatment-naïve Patients With Active SJIA With and Without Fever https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891046	A5
66	NCT00962741	Study Evaluating Etanercept in 3 Subtypes of Childhood Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962741	A5
67	NCT00964210	Protecting Young Special Risk Females From Cervical Cancer Through Human Papilloma Virus (HPV) Vaccination https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964210	A2
68	NCT00988221	A Study of Tocilizumab in Patients With Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988221	A1
69	NCT01011179	Internet Self-Management Program With Telephone Support for Adolescents With Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011179	A2
70	NCT01015547	Aggressive Combination Drug Therapy in Very Early Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015547	A2
71	NCT01044823	Use of Thermal and 3D Imaging to Quantify Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044823	A5
72	NCT01095146	New Candidate Criteria for Diagnosis of Macrophage Activation Syndrome https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095146	A1
73	NCT01113177	Effect of Functional Treatment on Mandibular Asymmetric Growth https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01113177	A5
74	NCT01114243	Ultrasound Assessment of Steroid Joint Injections in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114243	A5
75	NCT01145352	Enbrel-Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Use Results Survey [All-Case Surveillance] https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01145352	A5
76	NCT01151644	Safety and Efficacy of Anti-Pandemic H1N1 Vaccination in Rheumatic Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151644	A2
77	NCT01166282	A Study of the Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects With Enthesitis Related Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166282	A6
78	NCT01166750	Jointstrong Intervention for Juvenile Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166750	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
79	NCT01206907	Effectiveness, Safety, and Tolerability Study of Oxymorphone Immediate Release (IR) Oral Liquid in Opioid Tolerant Pediatric Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206907	A5
80	NCT01230827	A Study of the Safety and Efficacy of CNTO 148 (Golimumab) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and Multiple Joint Involvement Who Have Poor Response to Methotrexate (GO KIDS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230827	A2
81	NCT01261624	Efficacy and Safety Dose Finding Study of Givinostat to Treat Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261624	A2
82	NCT01264068	The Influence of Chinese Medicine on Metabolomics in Menopausal or Postpartum Women https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01264068	A1
83	NCT01287715	Withdrawal of Etanercept After Successful Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287715	A1
84	NCT01304420	Ultrasonography in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01304420	A5
85	NCT01357668	An Observational Registry of Abatacept in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357668	A5
86	NCT01358383	Assessment of Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of VIMOVO in Healthy Adult Volunteers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358383	A1
87	NCT01385826	Effect of Adalimumab for the Treatment of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385826	A6
88	NCT01399281	Pharmacovigilance in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated With Biologic Agents and/or Methotrexate https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399281	A5
89	NCT01412021	Special Investigation (All Case Survey) in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412021	A5
90	NCT01421069	Extension Study Evaluating Etanercept in 3 Subtypes of Childhood Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421069	A5
91	NCT01434082	Sleep Patterns in Children With and Without Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434082	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
92	NCT01436019	Study of Antibodies to Anti-TNF Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436019	A5
93	NCT01455701	A Study to Evaluate Pharmacokinetics and Safety of Tocilizumab (RoActemra/Actemra) in Participants Less Than 2 Years Old With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455701	A1
94	NCT01467804	Randomized Double Blinding Controlled Study on" Jia Wei Xiao Yao Jiaonang" Treating Mild to Moderate Major Depressive Disorder https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467804	A1
95	NCT01469897	Cost of Care for Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469897	A5
96	NCT01500551	Long-Term Safety Study Of Tofacinib In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500551	A2
97	NCT01513902	Pharmacokinetics Of CP-690,550 In Pediatric Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513902	A2
98	NCT01541917	Efficacy of Web-based Pain Self-management for Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541917	A2
99	NCT01544114	A Safety Study of VIMOVO in Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544114	A5
100	NCT01550003	Pediatric Arthritis Study of Certolizumab Pegol https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01550003	A5
101	NCT01557452	An Open-Label Extension of the Dose Finding Study (DSC/08/2357/36) in Patients With Poly Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557452	A5
102	NCT01563185	Open-label Safety and Pharmacokinetic Study of DUEXIS® (Ibuprofen and Famotidine) Tablets in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563185	A5
103	NCT01572896	An Internet-based Self-management Program for Adolescents With Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572896	A2
104	NCT01575769	An Extension Study to WA19977 in Patients With Active Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575769	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
105	NCT01603355	Tocilizumab in the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01603355	A5
106	NCT01667471	A Long-Term Extension Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Who Completed WA19977 Core Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667471	A5
107	NCT01673919	A Long-Term Extension Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis From France Who Completed WA19977 Core Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673919	A5
108	NCT01676948	An Open-label, Multi-arm, Non-comparative Safety and Tolerability Study of Canakinumab (ACZ885) in Patients With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676948	A2
109	NCT01694264	Study of Anti-Viral Prophylaxis for HBsAg(+) or HBcAb(+)/HBsAb(-) Patients Starting Anti-TNFα https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694264	A2
110	NCT01697254	The CARRA Registry https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697254	A5
111	NCT01709201	Reducing Problematic Substance Use in Youth With Chronic Medical Conditions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709201	A5
112	NCT01727986	An Extension Long-Term Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Who Completed The WA19977 Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727986	A5
113	NCT01734382	A Study of Decreased Dose Frequency in Participants With Systemic Juvenile Arthritis Who Experience Laboratory Abnormalities During Treatment With RoActemra/Actemra (Tocilizumab) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734382	A5
114	NCT01803321	Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Two Doses of Rilonacept in Pediatric Subjects With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803321	A2
115	NCT01835470	Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity Study of Abatacept Administered Intravenously to Treat Active Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis in Japan https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835470	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
116	NCT01844518	Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Abatacept Administered Subcutaneously (SC) in Children and Adolescents With Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) and Inadequate Response (IR) to Biologic or Non Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844518	A5
117	NCT01904279	A Study of Subcutaneously (SC) Administered Tocilizumab (TCZ) in Participants With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01904279	A5
118	NCT01904292	A Study of Subcutaneously Administered Tocilizumab in Participants With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01904292	A5
119	NCT01905319	Juvenile Idiopathic Arthritis in Children in Estonia https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905319	A5
120	NCT01924780	NEMOS in Normal Volunteer and JIA Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924780	A1
121	NCT01986400	Virtual Peer-to-Peer (VP2P) Support Mentoring for Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): A Pilot RCT https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986400	A2
122	NCT02001844	Foot Orthoses (FOs) on Pain, Quality of Life and the Gait With Children Diagnosed With JIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02001844	A2
123	NCT02024334	Efficacy Study of Leflunomide to Treat Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024334	A2
124	NCT02030613	Effective Dose of Etanercept in Patients Treated for Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030613	A5
125	NCT02052167	Human Factors Study of Methotrexate Prefilled Pen (50 mg/mL) in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052167	A5
126	NCT02067962	Identification of Genes Involved in Juvenile Idiopathic Arthritis by Wholel Exome Sequencing https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067962	A5
127	NCT02116504	Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and Analysis of Clinical Relevance to Minimize the Risk of Immunization in Rheumatoid Arthritis Patients or Juvenile Idiopathic Arthritis Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116504	A5
128	NCT02141984	Surveillance of Humira in Korean JIA Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141984	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
129	NCT02165345	Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab (RoActemra/Actemra) Administration in Systemic and Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165345	A5
130	NCT02191722	Medikidz Explain JIA Comic Book- Hebrew https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191722	A5
131	NCT02196480	23-valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Under Anti-TNF Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196480	A5
132	NCT02218580	Massage Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218580	A5
133	NCT02218892	Prediction of Temporomandibular Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218892	A5
134	NCT02223195	Biomarkers in Saliva in Children With Juvenil Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223195	A5
135	NCT02263703	Immunogenicity of HPV Vaccine in Immunosuppressed Children https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263703	A5
136	NCT02277444	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Intravenous Golimumab in Pediatric Participants With Active Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis Despite Methotrexate Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277444	A5
137	NCT02296424	ß-SPECIFIC 4 Patients: Study of Pediatric EffiCacy and Safety wIth FIrst-line Use of Canakinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296424	A5
138	NCT02334748	A Study of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis or Hereditary Periodic Fevers Who Participated in the CACZ885G2301E1, CACZ885G2306 or CACZ885N2301 Studies https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02334748	A5
139	NCT02343770	Biomarkers in Idiopathic Juvenile Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343770	A5
140	NCT02377245	Juvenile Inflammatory Rheumatism (JIR) Cohorte https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377245	A5
141	NCT02396212	Study of Efficacy and Safety of Canakinumab in Japanese Patients With SJIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396212	A5
142	NCT02418273	Denosumab for Glucocorticoid-treated Children With Rheumatic Disorders https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418273	A2

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
143	NCT02422875	Comparative Autoantibody and Immunologic Cell Marker Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422875	A5
144	NCT02453880	Web-based CBT for Symptoms of Mild-to-Moderate Anxiety and Depression in Youth With Chronic Illness https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453880	A5
145	NCT02479373	Exercise and Body Composition in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479373	A5
146	NCT02490254	Childhood Uveitis Initial Management and One-year Outcomes https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490254	A5
147	NCT02502539	Cellular and Molecular Adaptations to Exercise-induced Inflammatory Response in Children With Autoimmune Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502539	A5
148	NCT02505828	ARTEMIS Synovial Markers in Arthritis Childhood https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505828	A5
149	NCT02522507	A Peer E-mentoring Intervention to Improve Employment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02522507	A1
150	NCT02524340	Patient Centered Adaptive Treatment Strategies Using Bayesian Causal Inference https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524340	A5
151	NCT02528435	Understanding Methotrexate Induced Gastrointestinal Intolerance in Juvenile Idiopathic Arthritis and Childhood Leukemia https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528435	A5
152	NCT02592434	Efficacy Study Of Tofacitinib In Pediatric JIA Population https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592434	A2
153	NCT02593006	Start Time Optimization of Biologics in Polyarticular JIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593006	A5
154	NCT02610166	Jointly Managing JIA Online: An Internet-based Psycho-educational Game for Children With JIA and Their Parents https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610166	A2
155	NCT02684695	Juvenile Arthritis Quantitative Imaging https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684695	A5
156	NCT02764346	iCanCope With Pain: Usability and Feasibility Testing of a Smartphone Application to Manage Pain in Youth With Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764346	A2
157	NCT02776735	An Open-label, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab in Children and Adolescents With Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776735	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
158	NCT02784808	Retrospective Analysis of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) and Related Complications in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Participants Treated With Biologic and Non-biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784808	A5
159	NCT02824978	Therapeutic Alliance is it Associated With Better Compliance Amongst Children With Juvenile Idiopathic Arthritis? https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824978	A5
160	NCT02840175	Treatment Tapering in JIA With Inactive Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840175	A1
161	NCT02886689	C.O.R.P.U.S.: Observational Cohort of Adult and Child Inflammatory Arthritis in France https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02886689	A5
162	NCT02954718	Video-Based Task Oriented Activity Training in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954718	A2
163	NCT02977416	Oxidation Rates of the Different Substrates During Exercise in Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis. Case-control Study and Cases Treated / Cases Not Treated With Anti-TNFα https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977416	A5
164	NCT02991469	A Repeated Dose-finding Study of Sarilumab in Children and Adolescents With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SKYPS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991469	A5
165	NCT03000439	A Safety, Efficacy And Pharmacokinetics Study Of Tofacitinib In Pediatric Patients With sJIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000439	A2
166	NCT03006991	Study of Methotrexate Given to Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Based on Pharmacogenomics and Pharmacometrics https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006991	A1
167	NCT03008681	OHRQoL Evaluation After Functional Therapy in JIA Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008681	A5
168	NCT03031782	Secukinumab Safety and Efficacy in Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA) and Enthesitis-related Arthritis (ERA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031782	A2
169	NCT03069638	Intranasal Dexmedetomidine Sedation During Intra-articular Joint Injections in Pediatric Population https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069638	A2
170	NCT03078998	Leap Motion Based Exercises in Upper Extremity Rehabilitation of The Children https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078998	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
171	NCT03092427	Probiotic Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092427	A2
172	NCT03116763	The iPeer2Peer Program for Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03116763	A2
173	NCT03245801	CAPRI National Juvenile Idiopathic Arthritis Registry https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245801	A5
174	NCT03265132	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Anakinra in the Treatment of Still's Disease (SJIA and AOSD) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265132	A2
175	NCT03286933	Yoga Therapy for Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03286933	A5
176	NCT03299322	A Study to Assess Jia Wei Yang He Formula as a Plus Therapy in the Treatment of Persistent Asthma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299322	A1
177	NCT03301883	A Study of Tocilizumab in Chinese Participants With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301883	A5
178	NCT03311854	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of an Anti-IFN-gamma mAb in Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) Developing Macrophage Activation Syndrome/ Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (MAS/sHLH) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311854	A5
179	NCT03383263	A Study to Assess Persistence, Adherence and Changes in Disease Activity in the Children Population of Juvenile Arthritis Patients Treated With Adalimumab (HUMIRA®) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383263	A5
180	NCT03430388	Yellow Fever Vaccine in Patients With Rheumatic Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430388	A5
181	NCT03452735	Fertility Study of Women With Chronic Inflammatory Rheumatism https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452735	A5
182	NCT03466814	Study of the Safety of Orencia in Japanese Children and Adolescents With Active Juvenile Arthritis of Unknown Origin https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03466814	A5
183	NCT03510442	Natural History, Genetics, and Pathophysiology of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, Adult-Onset Still's Disease, and Related Conditions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03510442	A5
184	NCT03618680	Fatigue and Sleep in Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Cross-Sectional Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618680	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
185	NCT03725007	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects With Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725007	A5
186	NCT03728478	STep-up and Step-down Therapeutic Strategies in Childhood ARthritiS https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03728478	A1
187	NCT03731520	Determination of Exercise Behavior in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731520	A5
188	NCT03733067	Safety and Efficacy of Abatacept for Treating Chronic Cytopenia in Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA4) Haploinsufficiency https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733067	A1
189	NCT03740347	Chronic Non-inflammatory Pains in Rheumatopediatrics https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740347	A5
190	NCT03769168	An Extension Study of Subcutaneous Secukinumab in Patients With Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA) and Enthesitis Related Arthritis (ERA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769168	A5
191	NCT03769558	A Study of Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Given Abatacept and the Number of Infections or Malignancies That Occur https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769558	A5
192	NCT03773965	A Study of Baricitinib in Participants From 1 Year to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773965	A5
193	NCT03773978	A Study of Baricitinib in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773978	A2
194	NCT03780959	Safety and Efficacy of Etanercept (Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor Fusion Protein [TNFR:Fc]) in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03780959	A1
195	NCT03781375	Etanercept Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone in Children With Polyarticular Course Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03781375	A1
196	NCT03816397	Adalimumab in JIA-associated Uveitis Stopping Trial https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816397	A1
197	NCT03827759	Differentiate Children Septic and Inflammatory Arthritis by Comparative Analysis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827759	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
198	NCT03833271	The Efficacy of Influenza Vaccine Program in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. A Single Centre Results From Hungary https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833271	A5
199	NCT03833609	Yoga and Aerobic Dance for Pain Management in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833609	A2
200	NCT03835624	Interleukin 33 in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835624	A5
201	NCT03840928	AR-Power Patient Powered Research Network https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840928	A5
202	NCT03841357	Preventing Extension of Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis JIA (Limit-JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841357	A1
203	NCT03858504	Yoga Versus Home Exercise Program in Children With Enthesitis Related Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03858504	A2
204	NCT03892135	Representation and Medication Use in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892135	A5
205	NCT03904459	Jaw, Mouth and Bone Health, and Quality of Life in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03904459	A5
206	NCT03913962	Health and Exercise Response in Children With Chronic and Auto-immune Pathologies https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913962	A5
207	NCT03932344	Long-term Safety Study of Kineret® in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932344	A5
208	NCT03984669	(1,3)-Béta-D-Glucan Levels at Diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis and Its Correlation With Activity's Disease : a Cohort Sudy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03984669	A5
209	NCT04018599	Comparison of PK and Tolerability of MSB11022 Administered by AI or PFS https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04018599	A1
210	NCT04066205	Sleep Self-Management Intervention for Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066205	A5
211	NCT04088396	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 1 Year to Less Than 18 Years Old With sJIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088396	A2

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
212	NCT04088409	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Active JIA-Associated Uveitis or Chronic Anterior Antinuclear Antibody-Positive Uveitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088409	A1
213	NCT04111341	A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Traditional Chinese Medicine in Sjögren's Syndrome https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04111341	A1
214	NCT04133662	Sleep & Pain in Juvenile Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133662	A2
215	NCT04167488	Assessment of Physical Activity Among Juvenile Idiopathic Arthritis Children Performed With Actigraphy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04167488	A5
216	NCT04168034	iParent2Parent Program for Parents of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04168034	A2
217	NCT04169828	The Ondansetron Premedication Trial in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169828	A2
218	NCT04178837	Role of Ultrasound Imaging in Diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178837	A5
219	NCT04180228	Human Papilloma Virus Vaccination and Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04180228	A5
220	NCT04200833	Golimumab in Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis Failing Adalimumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04200833	A5
221	NCT04205500	Treatment With Specific Carbohydrate Diet in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205500	A5
222	NCT04216498	Psychosocial Outcomes and Transition Readiness in JIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216498	A5
223	NCT04228458	ThermRheum Version 1 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04228458	A5
224	NCT04337437	Clinical Study of Genakumab for Injection in Chinese Healthy Volunteers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337437	A1
225	NCT04354337	Sleep Innovations for Preschoolers With Arthritis (SIPA): Developing and Pilot Testing of a Self-Management Intervention https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04354337	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
226	NCT04397107	The Therapeutic Value and Mechanism of Recombinant Human Interleukin-2 on Children With Rheumatic Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397107	A5
227	NCT04407923	Drug Management of Juvenile Idiopathic Arthritis in Covid-19 Context : Impact on Therapeutical Managment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407923	A5
228	NCT04460144	Rapid Diagnostic Test for Septic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460144	A5
229	NCT04527380	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Categories of Enthesitis-related Arthritis (Including Juvenile Onset Ankylosing Spondylitis) and Juvenile Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04527380	A3
230	NCT04585711	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biologic Drugs in Obese Patients With Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585711	A5
231	NCT04593849	Therapeutic Effects of Traditional Chinese Medicine in Topical Use on Upper Extremities Fracture https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04593849	A1
232	NCT04614311	Strategies Towards Personalised Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614311	A2
233	NCT04664231	Spine Deformities in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04664231	A5
234	NCT04671524	The Effect of Improvement in Function on Foot Pressure, Balance and Gait in Children With Upper Extremity Affected https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04671524	A2
235	NCT04687930	Genicular Nerve Block in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04687930	A2
236	NCT04775225	Hip Denervation in Juvenile Idiopathic Arthritis With Hip Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04775225	A2
237	NCT04791189	Survey on the Expectations of Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Regarding Knowledge and Communication With Health Care Professionals in the Field of Sexual Health, and Their Parents' Views on the Subject. (SNAPS-JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04791189	A5
238	NCT04833465	Development of a Therapeutic Endpoint in Pediatric Rheumatologic Conditions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04833465	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
239	NCT04902807	Conception of a Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Decision Tool for Patients With Autoimmunity and Inflammation https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902807	A5
240	NCT04903067	An Investigation Into the Relationship Between Dietary Intake and Health-related Quality of Life in Children and Young People With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903067	A5
EU-CTR (Studien, die nicht bereits bei clinicaltrials.gov gefunden wurden)			
241	2004-001164-41	AN EXPLORATORY, OPEN, TWO-ARM, MATCH-CONTROL, RANDOMISED AND STRATIFIED PILOT PHASE II STUDY ASSESSING THE PREVENTION OF THE ADVERSE EFFECTS OF LONG-TERM HIGH-DOSE GLUCOCORTICOID THERAPY BY GROWTH https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001164-41	A5
242	2004-004153-25	Effect of recombinant growth hormone on growth and chondrocyte dynamics in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and growth failure https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004153-25	A5
243	2005-001086-34	A randomised trial of 6 months versus 12 months withdrawal of methotrexate in patiebts with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001086-34	A1
244	2005-003129-23	Prevention and Treatment of Steroid-Induced Osteopenia in children and adolescents with rheumatic diseases https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003129-23	A2
245	2005-003173-24	An open, randomized study treating refractory adult-onset Still´s disease (AOSD) with interleukin-1 receptor antagonist anakinra (KineretR), compared to an established, single antirheumatic drug treatment https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003173-24	A2
246	2005-003287-28	Nitrous oxide for analgesia and sedation during procedural pain in children -Efficacy in a short and long perspective regarding joint injections https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003287-28	A2
247	2005-004008-36	Efficacy and safety of treatment with Anakinra in patients with CINCA/MUCKLE-WELLS syndrome and systemic juvenile idiopathic arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004008-36	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
248	2006-006812-31	Multicenter randomized clinical trial in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis and Methotrexate related side effects: Psychological Behavioural therapy versus switch to MTX parenteral versus standard of care https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006812-31	A1
249	2007-000255-34	a multicentre, open, uncontrolled phase IIIb study to evaluate the efficacy and safety of Etanercept 0,8 mg/kg body weight (bw) given once weekly to patients with polyarticular-course juvenile idi https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000255-34	A5
250	2007-001377-28	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001377-28	A5
251	2007-001861-14	Multicenter randomized clinical trial in Patients with Juvenile Idiopathic Athritis: Safety and efficacy of vaccination with live attenuated Measles, Mumps, Rubella vaccine https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001861-14	A2
252	2007-003358-27	Phase III, multi-center, randomized, double blind, placebo-controlled study for treatment of juvenile ankylosing spondylitis with Adalimumab https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003358-27	A1
253	2007-006651-39	A phase IV, randomized, open-label, controlled, post-licensure study to evaluate the safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 VLP AS04 vaccine (Cervarix®) when administered intramuscularly according to a 0, 1, 6-month schedule in females aged 18-25 years. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006651-39	A1
254	2008-003280-40	Response to hepatitis A and B vaccine among children with immunesuppression due to either hiv or immunesuppressive medication https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003280-40	A5
255	2008-006741-70	Comparison of the efficacy of intrarticular corticosteroid therapy administered alone or in combination with methotrexate in children with juvenile idiopatic arthritis: a phase II, randomized acticely controlled, multicenter trial https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006741-70	A1

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
256	2009-015037-78	PERI-OPERATIVE PROPHYLAXIS FOR CATARCT SURGERY IN UVEITIC PATIENTS: A MULTICENTRIC, PROSPECTIVE, RANDOMISED STUDY https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015037-78	A1
257	2010-020423-51	Remission Induction by Etanercept in Enthesitis related Arthritis JIA-Patients (juvenile undifferentiated Spondylarthropathy) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020423-51	A1
258	2010-021141-41	Randomised Control Trial of the Clinical Effectiveness, Safety and Cost Effectiveness of Adalimumab in Combination with Methotrexate for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021141-41	A1
259	2011-001027-20	A Multi-Centre, Placebo-Controlled Phase II Study of Canakinumab for the Treatment of Adult-onset Still's disease (AOSD) including an open-label long term extension https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001027-20	A1
260	2012-001145-40	Open-label Extension Treatment with TNFR:Fc for Participating Patients in TNFR:Fc Clinical Trials https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001145-40	A5
261	2012-002067-10	Mesenchymal stromal cells for treatment of drug resistant pediatric Juvenile idiopathic arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002067-10	A5
262	2012-005026-30	A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB4 Compared to Enbrel® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005026-30	A1
263	2013-003956-18	Prevention of disease flares by risk-adapted stratification of therapy withdrawal in juvenile idiopathic arthritis (JIA) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003956-18	A5
264	2013-005013-13	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005013-13	A1

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
265	2014-003260-20	CHAMP: Children with Arthritis: Monotherapy or Polytherapy. A multicentre, single-blinded, randomized treat to target, one-year follow-up clinical trial in patients with recent onset Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003260-20	A2
266	2014-004103-73	A long-term, open-label study of TNR-001 in Japanese Juvenile Idiopathic Arthritis Subjects https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004103-73	A5
267	2014-004104-30	Treatment With Recombinant Human Growth Hormone (Genotonorm) in Children With Short Stature Secondary to a Long Term Corticoid Therapy. A Study of Efficacy and Safety https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004104-30	A5
268	2014-004105-32	Prevention of Retarded Growth by Early Treatment With Recombinant Human Growth Factor (Genotonorm) in Children With Systemic Forms of Chronic Juvenile Arthritis Receiving Long-Term Corticosteroid T https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004105-32	A5
269	2014-004887-39	An Open-labelled, Single-arm, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Usability and Safety of the Pre-filled Pen and Pre-filled Syringe of SB5 in Subjects with Rheumatoid Arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004887-39	A5
270	2015-001323-23	A phase II trial of Tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA associated uveitis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001323-23	A6
271	2015-002466-22	A Randomized, Multi-center, Blinded, Placebo-controlled Study With an Open-label Run-in Period to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Daily, Single, Subcutaneous Injections of r-metHuiL-1ra (Anakinra) in Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002466-22	A2
272	2015-004393-16	Biomarker-guided treatment-and-stop-strategy for recombinant IL-1 receptor antagonist (anakinra) in patients with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004393-16	A5
273	2016-002065-66	Intranasal dexmedetomidine sedation during intra-articular joint injections in pediatric population https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002065-66	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
274	2016-003643-10	Modulating regulatory T cell function in JIA with Vitamin B3 (nicotinamide) treatment https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003643-10	A5
275	2016-004223-23	A pilot, open-label, single arm, multicenter study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of intravenous administrations of NI-0501, an anti-interferon gamma (anti-IFNγ) mo https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004223-23	A5
276	2018-001571-21	Training immune functions through pharmacotherapeutic conditioning in juvenile idiopathic arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001571-21	A2
277	2018-002245-11	Assessing penetration of high dose Nicotinamide (Vitamin B3) in synovial fluid https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002245-11	A5
278	2018-004284-30	Effectiveness of Canakinumab for first line steroid free treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis / juvenile Still's disease https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004284-30	A5
279	2019-000889-38	Strategies towards personalised treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): An open randomised multicentre blinded-assessor trial assessing the effectiveness of intra-articular glucocorticoid injections in JIA patients starting tumour necrosis factor inhibitor treatment https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000889-38	A2
280	2019-002788-88	A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Apremilast in Children From 5 to Less Than 18 Years of Age With Active Juvenile Psoriatic Arthritis (PEAPOD) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002788-88	A2
ICTRP (Studien, die nicht bereits bei clinicaltrials.gov oder EU-CTR gefunden wurden)			
281	345	The efficacy and safety of intra-articular injections with the TNF-a antagonist infliximab in patients with chronic or recurrent arthritis of the knee https://trialregister.nl/trial/345	A1

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
282	831	Prevention of MTX induced psychological intolerance in children with Juvenile Idiopathic arthritis https://trialregister.nl/trial/831	A2
283	979	VAART-onderzoek (VAccination in ARTritis) https://trialregister.nl/trial/979	A2
284	1504	BeSt for kids: comparing treatment strategies in juvenile idiopathic arthritis https://trialregister.nl/trial/1504	A2
285	2543	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Methotrexate Combination in Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2543	A2
286	3923	Mesenchymal stromal cells for treatment of drug resistant pediatric juvenile idiopathic arthritis https://trialregister.nl/trial/3923	A2
287	4516	Dose-to-target of etanercept treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis in patients age 12 years and older https://trialregister.nl/trial/4516	A5
288	4536	Effectiveness of an online self management training for young adults with Juvenile Idiopathic Arthritis https://trialregister.nl/trial/4536	A2
289	4904	Trial to study the gut microbiome in patients with childhood arthritis and see the effect of probiotics on disease http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4904	A2
290	5742	Children with arthritis: monotherapy or polytherapy? https://trialregister.nl/trial/5742	A2
291	6392	A study to investigate the safety of additional treatment with Vitamin B3 in children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://trialregister.nl/trial/6392	A2
292	7085	B-vit in the joint https://trialregister.nl/trial/7085	A5
293	8150	Efficacy of Physical Activities on Children with Juvenile Idiopathic Arthritis https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=8150	A2
294	8674	The Effect of Methotrexate on Fertility Parameters in Men with Immune Mediated Diseases https://trialregister.nl/trial/8674	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
295	8789	A study focused at identifying disrupted biological factors and patient-tailored interventions for adolescents with Q-Fever Fatigue Syndrome https://trialregister.nl/trial/8789	A1
296	9219	Study on the association between inflammatory cytokines and juvenile idiopathic arthritis in Han population, Guangdong http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=9219	A5
297	10752	Clinical and mechanism research of extracellular histone in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=10752	A5
298	15574	Effects of vitamin D in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) about the level of serum interleukin and tumor necrosis factor alpha http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=15574	A2
299	16676	A study to evaluate safety, tolerability and efficacy of a biosimilar Etanercept in India http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=16676	A5
300	18374	To Evaluate the Safety and Efficacy of Hydroxyurea for Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=18374	A5
301	18683	The efficacy and safety of tocilizumab for refractory systemic juvenile idiopathic arthritis in China http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=18683	A5
302	20208	Multiple center's clinical treatment of systemic onset juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=20208	A1
303	22755	Pediatric juvenile idiopathic arthritis cohort study http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22755	A5
304	23410	Immune function in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis and its clinical significance http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23410	A5
305	23411	Analysis of the drug resistance of A20 gene and NLRP3 gene in the treatment of juvenile idiopathic arthritis http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23411	A5
306	23461	A phase IV, multicenter single-arm, open-label study to assess the efficecy and safety of Tocilizumab in Chinese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23461	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
307	26384	A clinical trial to study the benefits and side effects of addition of Pulse steroids (Dexamethasone) to standard treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26384	A2
308	27358	Association of Gut Microbiome with Juvenile idiopathic Arthritis: A Multicenter Study http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=27358	A5
309	30272	Effect of Family-Centered Empowerment Model on Quality of Life and Self-Efficacy in Children with Rheumatoid Arthritis http://en.irct.ir/trial/30272	A2
310	31438	An study to determine the changes in genes leading to abnormalities of cartilage and bone by using an advanced genetic technique http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=31438	A5
311	37505	Study of Oral medicine in Patients from 1 Years to Less Than 18 Years Old http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=37505	A2
312	40646	Clinical trial of PerkinRA in comparison with Kineret® (manufactured by SOBi) http://en.irct.ir/trial/40646	A2
313	47267	Use of shiva guggulu and baluka swedan in management of rheumatoid arthritis in children http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=47267	A2
314	50048	Effect of Nano-Curcumin in Juvenile Idiopathic Arthritis http://en.irct.ir/trial/50048	A2
315	52392	Domestic Recombinant Anti-interleukin-6 Receptor Humanized Monoclonal Antibody Injection (HS628) and the innovative drug Actemra: a single-center, randomized, double-blind, parallel-controlled phase I clinical trial http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52392	A1
316	56467	Real-world verification of PRINTO new classification standard of juvenile idiopathic arthritis http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=56467	A5
317	56714	Multi-center clinical study of rhTNFR-Ig in the treatment of juvenile idiopathic arthritis http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=56714	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
318	005-01	A 12-WEEK STUDY CONTROLLED WITH AN ACTIVE COMPARATOR AGENT TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ROFECOXIB FOR THE TREATMENT OF YOUTH RHEUMATOID ARTHRITIS https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=005-01	A2
319	018-01	EXTENSION OF 52 WEEKS, ACTIVE COMPARATOR OF A 12-WEEK STUDY OF ROFECOXIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH YOUTH RHEUMATOID ARTHRITIS https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=018-01	A2
320	022-99	OPEN STUDY OF ORAL DOSE TO EVALUATE THE PROFILE OF PLASMA CONCENTRATION IN EQUILIBRIUM OF MK-0966 IN YOUNG PATIENTS BETWEEN 2 AND 11 YEARS OLD WHO SUFFER FROM RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA) https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=022-99	A2
321	084-09	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Withdrawal Study of Flare Prevention of Canakinumab (ACZ885) in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Active Systemic Manifestations https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=084-09	A2
322	086-09	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Single-dose Study to Assess the Initial Efficacy of Canakinumab (ACZ885) With Respect to the Adapted ACR Pediatric 30 Criteria in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Active Systemic Manifestations https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=086-09	A2
323	088-09	An Open-label Extension Study of Canakinumab (ACZ885) in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Active Systemic Manifestations https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=088-09	A2
324	125-09	A Study To Evaluate The Effects Of Celecoxib (Celebrex®) Or Naproxen On Blood Pressure In Pediatric Subjects https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=125-09	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
325	129-12	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND EFFICACY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE POLYARTICULAR-COURSE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=129-12	A2
326	ACTRN12608000260325.aspx	Immunogenicity and duration of immunity in immunosuppressed children vaccinated with Human papillomavirus vaccine https://anzctr.org.au/ACTRN12608000260325.aspx	A1
327	ACTRN12613001336774.aspx	Foot Orthoses (FOs) on Pain, Quality of Life and Gait with Children Diagnosed with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://anzctr.org.au/ACTRN12613001336774.aspx	A2
328	ACTRN12616000665437.aspx	Smart-watch to implement quality of life, drug-therapy & physical activity in children with Juvenile Idiopathic Arthritis: a randomised controlled trial https://anzctr.org.au/ACTRN12616000665437.aspx	A2
329	ACTRN12616001082493.aspx	Effectiveness of foot orthoses in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised control trial https://anzctr.org.au/ACTRN12616001082493.aspx	A2
330	ACTRN12619000161123.aspx	A Cognitive Behavioural intervention for parents of children with Arthritis https://anzctr.org.au/ACTRN12619000161123.aspx	A1
331	DRKS00010764	Treat to target in polyarticular juvenile idiopathic Arthritis http://www.drks.de/DRKS00010764	A5
332	DRKS00011579	Diagnostic evaluation of profound suppression of synovitis in juvenile idiopathic polyarticular arthritis: A comparison of imaging using Xiralite and power-doppler sonography with clinical measures in patients starting treatment with TNF-Blockers or DMARDs http://www.drks.de/DRKS00011579	A2
333	DRKS00016032	Depressive symptoms and association with disease activity, pain and disability in juvenile patients with chronic rheumatic diseases http://www.drks.de/DRKS00016032	A5
334	DRKS00023746	A whole food plant-based diet accompanying therapy in juvenile idiopathic arthritis - a pilot study on feasibility http://www.drks.de/DRKS00023746	A2
335	DRKS00025125	A prospective investigation of developmental trajectories of psychosocial adjustment in adolescents facing a chronic condition http://www.drks.de/DRKS00025125	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
336	ISRCTN13159730	Evaluation of a website for parents of children with juvenile idiopathic arthritis http://isrctn.com/ISRCTN13159730	A2
337	ISRCTN13535901	Lending an ear: "iPeer2Peer" plus "Teens Taking Charge" Online Self-Management to empower children with arthritis http://isrctn.com/ISRCTN13535901	A2
338	ISRCTN16649996	Steroid induction regimen for juvenile idiopathic arthritis http://isrctn.com/ISRCTN16649996	A5
339	ISRCTN16838474	Assessing ExemptiaTM as a potential treatment for rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and juvenile idiopathic arthritis http://isrctn.com/ISRCTN16838474	A2
340	ISRCTN49672274	Foot disease in Juvenile Idiopathic Arthritis: foot care trial http://isrctn.com/ISRCTN49672274	A2
341	ISRCTN59862338	Multicentre randomised actively controlled trial of parenteral methotrexate in medium versus low doses in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) http://isrctn.com/ISRCTN59862338	A2
342	ISRCTN66814619	Steroid induced osteopaenia: prophylaxis and treatment in paediatric rheumatic diseases http://isrctn.com/ISRCTN66814619	A2
343	ISRCTN69963079	PREVENT JIA-Study: Prevention of disease flares by risk-adapted stratification of therapy withdrawal in juvenile idiopathic arthritis (JIA) http://isrctn.com/ISRCTN69963079	A2
344	ISRCTN92733069	Rheumates@work http://isrctn.com/ISRCTN92733069	A2
345	ISRCTN93945409	Use of dried blood spots to measure methotrexate levels and its polyglutamates as biomarkers of methotrexate use in paediatric patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and Juvenile Dermatomyositis (JDM) http://isrctn.com/ISRCTN93945409	A5
346	ISRCTN95255919	Amitriptyline to relieve pain in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study using Bayesian meta-analysis of multiple N-of-1 clinical trials http://isrctn.com/ISRCTN95255919	A2
347	JapicCTI-050017	Phase 3 clinical study of MRA in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-050017	A1

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
348	NCT00059748	Studies of the Natural History, Pathogenesis, and Outcome of Autoinflammatory Diseases Including Juvenile Dermatomyositis https://clinicaltrials.gov/show/NCT00059748	A2
349	NCT00174187	Treatment With Recombinant Human Growth Hormone (GH) in Children With Short Stature Secondary to a Long Term Corticoid Therapy https://clinicaltrials.gov/show/NCT00174187	A1
350	NCT00357903	Open-Label Extension Treatment With Etanercept (TNFR:Fc) for Participating Patients in Etanercept (TNFR:Fc) Clinical Trials https://clinicaltrials.gov/show/NCT00357903	A5
351	NCT02326233	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability Study of the Pen and PFS of SB5 in Healthy Subjects https://clinicaltrials.gov/show/NCT02326233	A1
352	NCT04804553	Apremilast Pediatric Study in Children With Active Juvenile Psoriatic Arthritis https://clinicaltrials.gov/show/NCT04804553	A2
353	R000001523	Study on the glucocorticoid-sparing effects of tocilizumab among glucocorticoid-dependent patients with adult Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: the open trial https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000001523	A5
354	R000001767	The efficacy evaluation of tocilizumab to glucocorticoid-resistant patients with adult Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: the open trial https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000001767	A5
355	R000003494	Association of HLA-DR gene polymorphism and rheumatoid arthritis associated genes (PADI4 and IRF5 polymorphisms) with juvenile idiopathic arthritis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000003494	A5
356	R000003566	The influence of polymorphism in methotrexate pathway genes on efficacy and toxicity of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000003566	A5
357	R000015095	Serum ferritin, HO-1, and CD163 for the diagnosis of adult-onset Still's disease: a multicenter study https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000015095	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
358	R000016438	Study for new biomarker development for diagnosis and evaluation of disease activity in juvenile rheumatic disease https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000016438	A5
359	R000023773	Study about the standardization of diagnostic criteria and disease severity classification and the development of evidence-based treatment guidelines for pediatric rheumatic diseases such as mainly juvenile idiopathic arthritis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000023773	A5
360	R000025004	Detection of Diagnostic Biomarkers for Pediatric Rheumatic Diseases Using Proteomic Analysis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025004	A5
361	R000026551	Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab for patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000026551	A5
362	R000027836	Efficacy and safety of combination therapy of tocilizumab and abatacept in patients with refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027836	A2
363	R000028667	Analysis of time to and factors for clinical remission (especially, drug-free remission) in adult Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis (multicenter study) https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000028667	A5
364	R000031368	Study on the concentration of methotrexate polyglutamates in erythrocytes for the purpose of formulating the evidence-based guideline of diagnosis and treatment on juvenile idiopathic arthritis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000031368	A5
365	R000033213	Analysis of nationwide survey data of pediatric rheumatic diseases in childhood and adult transition and homogeneity of standard treatment by construction of a nationwide "seamless" medical care network based on the dissimilarity of both https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033213	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
366	R000049097	Construction of Rare Disease Data Registry of Japan for autoimmune disease, and long-term nationwide multi-institutional researches utilizing the registry https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000049097	A5
367	RBR-6s67w4	Pediatric Arthritis Study of Certolizumab Pegol (PASCAL) http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-6s67w4	A2
368	TCTR20200310004	The Effect of Different Educational Tools on Disease Knowledge in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20200310004	A2

Teilpopulation 2

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
clinicaltrials.gov			
1	NCT00000429	Calcium Supplements for Bone Health in Juvenile Rheumatoid Arthritis https://clinicaltrials.gov/show/NCT00000429	A2
2	NCT00001614	The Safety and Efficacy of Chicken Type II Collagen on Uveitis Associated With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001614	A2
3	NCT00001862	TNRF:Fc to Treat Eye Inflammation in Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001862	A5
4	NCT00004420	Study of Gammalinolenic Acid for Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004420	A2
5	NCT00006055	Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Life Threatening Autoimmune Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006055	A5
6	NCT00010335	Pilot Study of Total Body Irradiation in Combination With Cyclophosphamide, Anti-thymocyte Globulin, and Autologous CD34-Selected Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Children With Refractory Autoimmune Disorders https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010335	A5
7	NCT00012506	The Safety and Efficacy of a Tumor Necrosis Factor Receptor Fusion Protein on Uveitis Associated With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012506	A5
8	NCT00029042	Infliximab to Treat Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00029042	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
9	NCT00034853	Meloxicam [Mobic] in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034853	A2
10	NCT00036374	A Study of the Safety and Effectiveness of Infliximab (Remicade) in Patients With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036374	A2
11	NCT00037648	Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037648	A2
12	NCT00048542	Study of Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Children With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048542	A1
13	NCT00078793	Registry of Etanercept (Enbrel®) In Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078793	A5
14	NCT00078806	Safety and Efficacy Study of Etanercept (Enbrel®) In Children With Systemic Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078806	A1
15	NCT00090571	Juvenile Rheumatoid Arthritis Research Registry https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090571	A5
16	NCT00095173	BMS-188667 in Children and Adolescents With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095173	A1
17	NCT00130637	Human Anti-Tac (Daclizumab) to Treat Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)-Associated Uveitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00130637	A2
18	NCT00144599	Study of MRA for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144599	A1
19	NCT00144612	Long-term Treatment Study of MRA for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144612	A5
20	NCT00144625	Long-term Treatment Study of MRA for Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144625	A5
21	NCT00144664	Study of MRA for Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144664	A5
22	NCT00174291	Prevention of Growth Retardation by Early Treatment With Growth Hormone (GH) in Children With CJA Treated by Corticosteroid Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00174291	A1

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
23	NCT00195377	Study Evaluating Etanercept in Patients With Rheumatoid Arthritis(RA), Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), or Psoriatic Arthritis (PsA) in Spain https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195377	A5
24	NCT00213187	PEAK Study (Physical Exercise and Activity in Kids) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213187	A2
25	NCT00277251	Alendronate Osteoporosis Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00277251	A1
26	NCT00279747	A One Year Double-blind Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Meloxicam Oral Suspension in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA/JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279747	A2
27	NCT00286689	Effects of Growth Hormone in Chronically Ill Children https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00286689	A5
28	NCT00289094	Randomized Fixed Bearing vs Mobile Bearing Cruciate Retaining TKA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289094	A2
29	NCT00289107	Randomized Fixed Bearing vs Mobile Bearing Cruciate Substituting TKA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289107	A2
30	NCT00339157	Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1RA) (ANAKINRA) IN SEVERE SYSTEMIC-ONSET JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00339157	A2
31	NCT00359775	Coping Skills Training (CST) for Children With Chronic Health Conditions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359775	A2
32	NCT00404482	Cyclosporine A in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Associated Chronic Anterior Uveitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404482	A2
33	NCT00415935	PRINTO (the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415935	A5
34	NCT00420251	Efficacy and Safety of Growth Hormone Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420251	A2
35	NCT00426218	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Subcutaneous ACZ885 in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426218	A5
36	NCT00443430	Trial of Early Aggressive Drug Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443430	A2

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
37	NCT00465504	Comparison of Two Different Methods of Delivering Local Analgesia During Intra-articular Corticosteroid Injections in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00465504	A2
38	NCT00484809	Study Evaluating the Tolerance and Safety of Enbrel (Etanercept) in Adults and Children https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484809	A5
39	NCT00487565	Clinical Investigation of the LCS® Complete Posterior Stabilized Mobile-bearing Total Knee System https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00487565	A2
40	NCT00511329	Growth Hormone in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) and With Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511329	A2
41	NCT00534495	Safety and Effectiveness of Rilonacept for Treating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Children and Young Adults https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534495	A2
42	NCT00570661	Phase II, Open Label, International, Multicentre Clinical Trial to Investigate Safety and Efficacy of Oral ITF2357 in Patients With Active Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis (SOJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570661	A2
43	NCT00570934	Supplementation With Vitamin D, Calcium or Both on Calcium Absorption and Bone Mineral Content in Children With JRA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570934	A2
44	NCT00573651	Safety and Efficacy of Gardasil in Females With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)/Seronegative Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573651	A2
45	NCT00591201	Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Infliximab in Juvenile Spondyloarthropathies https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00591201	A2
46	NCT00637780	Study To Determine The Pharmacokinetics Of Sulfasalazine In Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637780	A5
47	NCT00642460	A Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642460	A6
48	NCT00652925	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Celecoxib Suspension Compared to Naproxen Suspension in Patients With JRA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652925	A2
49	NCT00688545	Naturalistic Safety Registry Of Celecoxib (CELEBREX(R)) And NSAIDs In Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00688545	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
50	NCT00690573	Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Adalimumab in Japanese Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690573	A5
51	NCT00731965	Safety and Efficacy of Measles, Mumps, Rubella Vaccination in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731965	A2
52	NCT00762879	Spine Quantitative Computed Tomography (QCT) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00762879	A5
53	NCT00775437	Active Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Compassionate Use https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775437	A5
54	NCT00783510	Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Registry https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783510	A5
55	NCT00792233	Determining Predictors of Safe Discontinuation of Anti-TNF Treatment in JIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792233	A5
56	NCT00800371	Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Asymptomatic Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800371	A5
57	NCT00801593	Magnetic Resonance Imaging Follow-up on Temporomandibular Arthritis in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801593	A5
58	NCT00807846	A Study To Evaluate The Effects Of Celecoxib (Celebrex®) Or Naproxen On Blood Pressure In Pediatric Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00807846	A2
59	NCT00815282	Immune Response After Human Papillomavirus Vaccination in Patients With Autoimmune Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00815282	A5
60	NCT00836394	Effect of Whole Body Vibration Therapy in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836394	A2
61	NCT00862758	Request for Single Patient IND for Compassionate/Emergency Use of Tocilizumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00862758	A5
62	NCT00868751	Single Patient Use of Tocilizumab in Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868751	A5
63	NCT00886769	Single-dose Study to Assess Efficacy of Canakinumab (ACZ885) in Patients With Active Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00886769	A2
64	NCT00889863	Flare Prevention Study of Canakinumab in Patients With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889863	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
65	NCT00891046	An Open-label Extension Study of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Active Systemic Manifestations Manifestations and Response Characterization Study in Canakinumab Treatment-naïve Patients With Active SJIA With and Without Fever https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891046	A5
66	NCT00962741	Study Evaluating Etanercept in 3 Subtypes of Childhood Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962741	A5
67	NCT00964210	Protecting Young Special Risk Females From Cervical Cancer Through Human Papilloma Virus (HPV) Vaccination https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964210	A2
68	NCT00988221	A Study of Tocilizumab in Patients With Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988221	A1
69	NCT01011179	Internet Self-Management Program With Telephone Support for Adolescents With Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011179	A2
70	NCT01015547	Aggressive Combination Drug Therapy in Very Early Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015547	A2
71	NCT01044823	Use of Thermal and 3D Imaging to Quantify Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044823	A5
72	NCT01095146	New Candidate Criteria for Diagnosis of Macrophage Activation Syndrome https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095146	A1
73	NCT01113177	Effect of Functional Treatment on Mandibular Asymmetric Growth https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01113177	A5
74	NCT01114243	Ultrasound Assessment of Steroid Joint Injections in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114243	A5
75	NCT01145352	Enbrel-Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Use Results Survey [All-Case Surveillance] https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01145352	A5
76	NCT01151644	Safety and Efficacy of Anti-Pandemic H1N1 Vaccination in Rheumatic Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151644	A2
77	NCT01166282	A Study of the Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects With Enthesitis Related Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166282	A6
78	NCT01166750	Jointstrong Intervention for Juvenile Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166750	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
79	NCT01206907	Effectiveness, Safety, and Tolerability Study of Oxymorphone Immediate Release (IR) Oral Liquid in Opioid Tolerant Pediatric Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206907	A5
80	NCT01230827	A Study of the Safety and Efficacy of CNTO 148 (Golimumab) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and Multiple Joint Involvement Who Have Poor Response to Methotrexate (GO KIDS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230827	A1
81	NCT01261624	Efficacy and Safety Dose Finding Study of Givinostat to Treat Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261624	A2
82	NCT01264068	The Influence of Chinese Medicine on Metabolomics in Menopausal or Postpartum Women https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01264068	A1
83	NCT01287715	Withdrawal of Etanercept After Successful Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287715	A1
84	NCT01304420	Ultrasonography in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01304420	A5
85	NCT01357668	An Observational Registry of Abatacept in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357668	A5
86	NCT01358383	Assessment of Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of VIMOVO in Healthy Adult Volunteers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358383	A1
87	NCT01385826	Effect of Adalimumab for the Treatment of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385826	A6
88	NCT01399281	Pharmacovigilance in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated With Biologic Agents and/or Methotrexate https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399281	A5
89	NCT01412021	Special Investigation (All Case Survey) in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412021	A5
90	NCT01421069	Extension Study Evaluating Etanercept in 3 Subtypes of Childhood Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421069	A5
91	NCT01434082	Sleep Patterns in Children With and Without Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434082	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
92	NCT01436019	Study of Antibodies to Anti-TNF Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436019	A5
93	NCT01455701	A Study to Evaluate Pharmacokinetics and Safety of Tocilizumab (RoActemra/Actemra) in Participants Less Than 2 Years Old With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455701	A1
94	NCT01467804	Randomized Double Blinding Controlled Study on" Jia Wei Xiao Yao Jiaonang" Treating Mild to Moderate Major Depressive Disorder https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467804	A1
95	NCT01469897	Cost of Care for Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469897	A5
96	NCT01500551	Long-Term Safety Study Of Tofacinib In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500551	A2
97	NCT01513902	Pharmacokinetics Of CP-690,550 In Pediatric Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513902	A2
98	NCT01541917	Efficacy of Web-based Pain Self-management for Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541917	A2
99	NCT01544114	A Safety Study of VIMOVO in Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544114	A5
100	NCT01550003	Pediatric Arthritis Study of Certolizumab Pegol https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01550003	A5
101	NCT01557452	An Open-Label Extension of the Dose Finding Study (DSC/08/2357/36) in Patients With Poly Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557452	A5
102	NCT01563185	Open-label Safety and Pharmacokinetic Study of DUEXIS® (Ibuprofen and Famotidine) Tablets in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563185	A5
103	NCT01572896	An Internet-based Self-management Program for Adolescents With Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572896	A2
104	NCT01575769	An Extension Study to WA19977 in Patients With Active Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575769	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
105	NCT01603355	Tocilizumab in the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01603355	A5
106	NCT01667471	A Long-Term Extension Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Who Completed WA19977 Core Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667471	A5
107	NCT01673919	A Long-Term Extension Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis From France Who Completed WA19977 Core Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673919	A5
108	NCT01676948	An Open-label, Multi-arm, Non-comparative Safety and Tolerability Study of Canakinumab (ACZ885) in Patients With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676948	A2
109	NCT01694264	Study of Anti-Viral Prophylaxis for HBsAg(+) or HBcAb(+)/HBsAb(-) Patients Starting Anti-TNFα https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694264	A2
110	NCT01697254	The CARRA Registry https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697254	A5
111	NCT01709201	Reducing Problematic Substance Use in Youth With Chronic Medical Conditions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709201	A5
112	NCT01727986	An Extension Long-Term Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Who Completed The WA19977 Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727986	A5
113	NCT01734382	A Study of Decreased Dose Frequency in Participants With Systemic Juvenile Arthritis Who Experience Laboratory Abnormalities During Treatment With RoActemra/Actemra (Tocilizumab) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734382	A5
114	NCT01803321	Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Two Doses of Rilonacept in Pediatric Subjects With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803321	A2
115	NCT01835470	Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity Study of Abatacept Administered Intravenously to Treat Active Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis in Japan https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835470	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
116	NCT01844518	Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Abatacept Administered Subcutaneously (SC) in Children and Adolescents With Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) and Inadequate Response (IR) to Biologic or Non Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844518	A5
117	NCT01904279	A Study of Subcutaneously (SC) Administered Tocilizumab (TCZ) in Participants With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01904279	A5
118	NCT01904292	A Study of Subcutaneously Administered Tocilizumab in Participants With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01904292	A5
119	NCT01905319	Juvenile Idiopathic Arthritis in Children in Estonia https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905319	A5
120	NCT01924780	NEMOS in Normal Volunteer and JIA Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924780	A1
121	NCT01986400	Virtual Peer-to-Peer (VP2P) Support Mentoring for Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): A Pilot RCT https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986400	A2
122	NCT02001844	Foot Orthoses (FOs) on Pain, Quality of Life and the Gait With Children Diagnosed With JIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02001844	A2
123	NCT02024334	Efficacy Study of Leflunomide to Treat Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024334	A2
124	NCT02030613	Effective Dose of Etanercept in Patients Treated for Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030613	A5
125	NCT02052167	Human Factors Study of Methotrexate Prefilled Pen (50 mg/mL) in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052167	A5
126	NCT02067962	Identification of Genes Involved in Juvenile Idiopathic Arthritis by Wholel Exome Sequencing https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067962	A5
127	NCT02116504	Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and Analysis of Clinical Relevance to Minimize the Risk of Immunization in Rheumatoid Arthritis Patients or Juvenile Idiopathic Arthritis Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116504	A5
128	NCT02141984	Surveillance of Humira in Korean JIA Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141984	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
129	NCT02165345	Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab (RoActemra/Actemra) Administration in Systemic and Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165345	A5
130	NCT02191722	Medikidz Explain JIA Comic Book- Hebrew https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191722	A5
131	NCT02196480	23-valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Under Anti-TNF Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196480	A5
132	NCT02218580	Massage Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218580	A5
133	NCT02218892	Prediction of Temporomandibular Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218892	A5
134	NCT02223195	Biomarkers in Saliva in Children With Juvenil Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223195	A5
135	NCT02263703	Immunogenicity of HPV Vaccine in Immunosuppressed Children https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263703	A5
136	NCT02277444	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Intravenous Golimumab in Pediatric Participants With Active Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis Despite Methotrexate Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277444	A5
137	NCT02296424	ß-SPECIFIC 4 Patients: Study of Pediatric EffiCacy and Safety wIth FIrst-line Use of Canakinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296424	A5
138	NCT02334748	A Study of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis or Hereditary Periodic Fevers Who Participated in the CACZ885G2301E1, CACZ885G2306 or CACZ885N2301 Studies https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02334748	A5
139	NCT02343770	Biomarkers in Idiopathic Juvenile Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343770	A5
140	NCT02377245	Juvenile Inflammatory Rheumatism (JIR) Cohorte https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377245	A5
141	NCT02396212	Study of Efficacy and Safety of Canakinumab in Japanese Patients With SJIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396212	A5
142	NCT02418273	Denosumab for Glucocorticoid-treated Children With Rheumatic Disorders https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418273	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
143	NCT02422875	Comparative Autoantibody and Immunologic Cell Marker Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422875	A5
144	NCT02453880	Web-based CBT for Symptoms of Mild-to-Moderate Anxiety and Depression in Youth With Chronic Illness https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453880	A5
145	NCT02479373	Exercise and Body Composition in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479373	A5
146	NCT02490254	Childhood Uveitis Initial Management and One-year Outcomes https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490254	A5
147	NCT02502539	Cellular and Molecular Adaptations to Exercise-induced Inflammatory Response in Children With Autoimmune Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502539	A5
148	NCT02505828	ARTEMIS Synovial Markers in Arthritis Childhood https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505828	A5
149	NCT02522507	A Peer E-mentoring Intervention to Improve Employment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02522507	A1
150	NCT02524340	Patient Centered Adaptive Treatment Strategies Using Bayesian Causal Inference https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524340	A5
151	NCT02528435	Understanding Methotrexate Induced Gastrointestinal Intolerance in Juvenile Idiopathic Arthritis and Childhood Leukemia https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528435	A5
152	NCT02592434	Efficacy Study Of Tofacitinib In Pediatric JIA Population https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592434	A2
153	NCT02593006	Start Time Optimization of Biologics in Polyarticular JIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593006	A5
154	NCT02610166	Jointly Managing JIA Online: An Internet-based Psycho-educational Game for Children With JIA and Their Parents https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610166	A2
155	NCT02684695	Juvenile Arthritis Quantitative Imaging https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684695	A5
156	NCT02764346	iCanCope With Pain: Usability and Feasibility Testing of a Smartphone Application to Manage Pain in Youth With Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764346	A2
157	NCT02776735	An Open-label, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab in Children and Adolescents With Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776735	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
158	NCT02784808	Retrospective Analysis of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) and Related Complications in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Participants Treated With Biologic and Non-biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784808	A5
159	NCT02824978	Therapeutic Alliance is it Associated With Better Compliance Amongst Children With Juvenile Idiopathic Arthritis? https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824978	A5
160	NCT02840175	Treatment Tapering in JIA With Inactive Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840175	A1
161	NCT02886689	C.O.R.P.U.S.: Observational Cohort of Adult and Child Inflammatory Arthritis in France https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02886689	A5
162	NCT02954718	Video-Based Task Oriented Activity Training in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954718	A2
163	NCT02977416	Oxidation Rates of the Different Substrates During Exercise in Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis. Case-control Study and Cases Treated / Cases Not Treated With Anti-TNFα https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977416	A5
164	NCT02991469	A Repeated Dose-finding Study of Sarilumab in Children and Adolescents With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SKYPS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991469	A5
165	NCT03000439	A Safety, Efficacy And Pharmacokinetics Study Of Tofacitinib In Pediatric Patients With sJIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000439	A2
166	NCT03006991	Study of Methotrexate Given to Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Based on Pharmacogenomics and Pharmacometrics https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006991	A1
167	NCT03008681	OHRQoL Evaluation After Functional Therapy in JIA Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008681	A5
168	NCT03031782	Secukinumab Safety and Efficacy in Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA) and Enthesitis-related Arthritis (ERA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031782	A2
169	NCT03069638	Intranasal Dexmedetomidine Sedation During Intra-articular Joint Injections in Pediatric Population https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069638	A2
170	NCT03078998	Leap Motion Based Exercises in Upper Extremity Rehabilitation of The Children https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078998	A2

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
171	NCT03092427	Probiotic Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092427	A2
172	NCT03116763	The iPeer2Peer Program for Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03116763	A2
173	NCT03245801	CAPRI National Juvenile Idiopathic Arthritis Registry https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245801	A5
174	NCT03265132	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Anakinra in the Treatment of Still's Disease (SJIA and AOSD) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265132	A2
175	NCT03286933	Yoga Therapy for Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03286933	A5
176	NCT03299322	A Study to Assess Jia Wei Yang He Formula as a Plus Therapy in the Treatment of Persistent Asthma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299322	A1
177	NCT03301883	A Study of Tocilizumab in Chinese Participants With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301883	A5
178	NCT03311854	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of an Anti-IFN-gamma mAb in Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) Developing Macrophage Activation Syndrome/ Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (MAS/sHLH) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311854	A5
179	NCT03383263	A Study to Assess Persistence, Adherence and Changes in Disease Activity in the Children Population of Juvenile Arthritis Patients Treated With Adalimumab (HUMIRA®) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383263	A5
180	NCT03430388	Yellow Fever Vaccine in Patients With Rheumatic Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430388	A5
181	NCT03452735	Fertility Study of Women With Chronic Inflammatory Rheumatism https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452735	A5
182	NCT03466814	Study of the Safety of Orencia in Japanese Children and Adolescents With Active Juvenile Arthritis of Unknown Origin https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03466814	A5
183	NCT03510442	Natural History, Genetics, and Pathophysiology of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, Adult-Onset Still's Disease, and Related Conditions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03510442	A5
184	NCT03618680	Fatigue and Sleep in Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Cross-Sectional Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618680	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
185	NCT03725007	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects With Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725007	A5
186	NCT03728478	STep-up and Step-down Therapeutic Strategies in Childhood ARthritiS https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03728478	A1
187	NCT03731520	Determination of Exercise Behavior in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731520	A5
188	NCT03733067	Safety and Efficacy of Abatacept for Treating Chronic Cytopenia in Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA4) Haploinsufficiency https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733067	A1
189	NCT03740347	Chronic Non-inflammatory Pains in Rheumatopediatrics https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740347	A5
190	NCT03769168	An Extension Study of Subcutaneous Secukinumab in Patients With Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA) and Enthesitis Related Arthritis (ERA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769168	A5
191	NCT03769558	A Study of Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Given Abatacept and the Number of Infections or Malignancies That Occur https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769558	A5
192	NCT03773965	A Study of Baricitinib in Participants From 1 Year to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773965	A5
193	NCT03773978	A Study of Baricitinib in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773978	A2
194	NCT03780959	Safety and Efficacy of Etanercept (Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor Fusion Protein [TNFR:Fc]) in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03780959	A1
195	NCT03781375	Etanercept Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone in Children With Polyarticular Course Juvenile Rheumatoid Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03781375	A1
196	NCT03816397	Adalimumab in JIA-associated Uveitis Stopping Trial https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816397	A1
197	NCT03827759	Differentiate Children Septic and Inflammatory Arthritis by Comparative Analysis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827759	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
198	NCT03833271	The Efficacy of Influenza Vaccine Program in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. A Single Centre Results From Hungary https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833271	A5
199	NCT03833609	Yoga and Aerobic Dance for Pain Management in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833609	A2
200	NCT03835624	Interleukin 33 in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835624	A5
201	NCT03840928	AR-Power Patient Powered Research Network https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840928	A5
202	NCT03841357	Preventing Extension of Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis JIA (Limit-JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841357	A1
203	NCT03858504	Yoga Versus Home Exercise Program in Children With Enthesitis Related Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03858504	A2
204	NCT03892135	Representation and Medication Use in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892135	A5
205	NCT03904459	Jaw, Mouth and Bone Health, and Quality of Life in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03904459	A5
206	NCT03913962	Health and Exercise Response in Children With Chronic and Auto-immune Pathologies https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913962	A5
207	NCT03932344	Long-term Safety Study of Kineret® in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932344	A5
208	NCT03984669	(1,3)-Béta-D-Glucan Levels at Diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis and Its Correlation With Activity's Disease : a Cohort Sudy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03984669	A5
209	NCT04018599	Comparison of PK and Tolerability of MSB11022 Administered by AI or PFS https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04018599	A1
210	NCT04066205	Sleep Self-Management Intervention for Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066205	A5
211	NCT04088396	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 1 Year to Less Than 18 Years Old With sJIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088396	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
212	NCT04088409	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Active JIA-Associated Uveitis or Chronic Anterior Antinuclear Antibody-Positive Uveitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088409	A1
213	NCT04111341	A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Traditional Chinese Medicine in Sjögren's Syndrome https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04111341	A1
214	NCT04133662	Sleep & Pain in Juvenile Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133662	A2
215	NCT04167488	Assessment of Physical Activity Among Juvenile Idiopathic Arthritis Children Performed With Actigraphy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04167488	A5
216	NCT04168034	iParent2Parent Program for Parents of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04168034	A2
217	NCT04169828	The Ondansetron Premedication Trial in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169828	A2
218	NCT04178837	Role of Ultrasound Imaging in Diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178837	A5
219	NCT04180228	Human Papilloma Virus Vaccination and Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04180228	A5
220	NCT04200833	Golimumab in Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis Failing Adalimumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04200833	A5
221	NCT04205500	Treatment With Specific Carbohydrate Diet in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205500	A5
222	NCT04216498	Psychosocial Outcomes and Transition Readiness in JIA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216498	A5
223	NCT04228458	ThermRheum Version 1 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04228458	A5
224	NCT04337437	Clinical Study of Genakumab for Injection in Chinese Healthy Volunteers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337437	A1
225	NCT04354337	Sleep Innovations for Preschoolers With Arthritis (SIPA): Developing and Pilot Testing of a Self-Management Intervention https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04354337	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
226	NCT04397107	The Therapeutic Value and Mechanism of Recombinant Human Interleukin-2 on Children With Rheumatic Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397107	A5
227	NCT04407923	Drug Management of Juvenile Idiopathic Arthritis in Covid-19 Context : Impact on Therapeutical Managment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407923	A5
228	NCT04460144	Rapid Diagnostic Test for Septic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460144	A5
229	NCT04527380	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Categories of Enthesitis-related Arthritis (Including Juvenile Onset Ankylosing Spondylitis) and Juvenile Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04527380	A3
230	NCT04585711	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biologic Drugs in Obese Patients With Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585711	A5
231	NCT04593849	Therapeutic Effects of Traditional Chinese Medicine in Topical Use on Upper Extremities Fracture https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04593849	A1
232	NCT04614311	Strategies Towards Personalised Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614311	A2
233	NCT04664231	Spine Deformities in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04664231	A5
234	NCT04671524	The Effect of Improvement in Function on Foot Pressure, Balance and Gait in Children With Upper Extremity Affected https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04671524	A2
235	NCT04687930	Genicular Nerve Block in Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04687930	A2
236	NCT04775225	Hip Denervation in Juvenile Idiopathic Arthritis With Hip Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04775225	A2
237	NCT04791189	Survey on the Expectations of Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Regarding Knowledge and Communication With Health Care Professionals in the Field of Sexual Health, and Their Parents' Views on the Subject. (SNAPS-JIA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04791189	A5
238	NCT04833465	Development of a Therapeutic Endpoint in Pediatric Rheumatologic Conditions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04833465	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
239	NCT04902807	Conception of a Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Decision Tool for Patients With Autoimmunity and Inflammation https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902807	A5
240	NCT04903067	An Investigation Into the Relationship Between Dietary Intake and Health-related Quality of Life in Children and Young People With Juvenile Idiopathic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903067	A5
EU-CTR (Studien, die nicht bereits bei clinicaltrials.gov gefunden wurden)			
241	2004-001164-41	AN EXPLORATORY, OPEN, TWO-ARM, MATCH-CONTROL, RANDOMISED AND STRATIFIED PILOT PHASE II STUDY ASSESSING THE PREVENTION OF THE ADVERSE EFFECTS OF LONG-TERM HIGH-DOSE GLUCOCORTICOID THERAPY BY GROWTH https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001164-41	A5
242	2004-004153-25	Effect of recombinant growth hormone on growth and chondrocyte dynamics in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and growth failure https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004153-25	A5
243	2005-001086-34	A randomised trial of 6 months versus 12 months withdrawal of methotrexate in patiebts with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001086-34	A1
244	2005-003129-23	Prevention and Treatment of Steroid-Induced Osteopenia in children and adolescents with rheumatic diseases https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003129-23	A2
245	2005-003173-24	An open, randomized study treating refractory adult-onset Still´s disease (AOSD) with interleukin-1 receptor antagonist anakinra (KineretR), compared to an established, single antirheumatic drug treatment https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003173-24	A2
246	2005-003287-28	Nitrous oxide for analgesia and sedation during procedural pain in children -Efficacy in a short and long perspective regarding joint injections https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003287-28	A2
247	2005-004008-36	Efficacy and safety of treatment with Anakinra in patients with CINCA/MUCKLE-WELLS syndrome and systemic juvenile idiopathic arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004008-36	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
248	2006-006812-31	Multicenter randomized clinical trial in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis and Methotrexate related side effects: Psychological Behavioural therapy versus switch to MTX parenteral versus standard of care https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006812-31	A1
249	2007-000255-34	a multicentre, open, uncontrolled phase IIIb study to evaluate the efficacy and safety of Etanercept 0,8 mg/kg body weight (bw) given once weekly to patients with polyarticular-course juvenile idi https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000255-34	A5
250	2007-001377-28	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001377-28	A5
251	2007-001861-14	Multicenter randomized clinical trial in Patients with Juvenile Idiopathic Athritis: Safety and efficacy of vaccination with live attenuated Measles, Mumps, Rubella vaccine https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001861-14	A2
252	2007-003358-27	Phase III, multi-center, randomized, double blind, placebo-controlled study for treatment of juvenile ankylosing spondylitis with Adalimumab https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003358-27	A1
253	2007-006651-39	A phase IV, randomized, open-label, controlled, post-licensure study to evaluate the safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 VLP AS04 vaccine (Cervarix®) when administered intramuscularly according to a 0, 1, 6-month schedule in females aged 18-25 years. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006651-39	A1
254	2008-003280-40	Response to hepatitis A and B vaccine among children with immunesuppression due to either hiv or immunesuppressive medication https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003280-40	A5
255	2008-006741-70	Comparison of the efficacy of intrarticular corticosteroid therapy administered alone or in combination with methotrexate in children with juvenile idiopatic arthritis: a phase II, randomized acticely controlled, multicenter trial https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006741-70	A1

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
256	2009-015037-78	PERI-OPERATIVE PROPHYLAXIS FOR CATARCT SURGERY IN UVEITIC PATIENTS: A MULTICENTRIC, PROSPECTIVE, RANDOMISED STUDY https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015037-78	A1
257	2010-020423-51	Remission Induction by Etanercept in Enthesitis related Arthritis JIA-Patients (juvenile undifferentiated Spondylarthropathy) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020423-51	A1
258	2010-021141-41	Randomised Control Trial of the Clinical Effectiveness, Safety and Cost Effectiveness of Adalimumab in Combination with Methotrexate for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021141-41	A1
259	2011-001027-20	A Multi-Centre, Placebo-Controlled Phase II Study of Canakinumab for the Treatment of Adult-onset Still's disease (AOSD) including an open-label long term extension https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001027-20	A1
260	2012-001145-40	Open-label Extension Treatment with TNFR:Fc for Participating Patients in TNFR:Fc Clinical Trials https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001145-40	A5
261	2012-002067-10	Mesenchymal stromal cells for treatment of drug resistant pediatric Juvenile idiopathic arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002067-10	A5
262	2012-005026-30	A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB4 Compared to Enbrel® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005026-30	A1
263	2013-003956-18	Prevention of disease flares by risk-adapted stratification of therapy withdrawal in juvenile idiopathic arthritis (JIA) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003956-18	A5
264	2013-005013-13	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005013-13	A1

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
265	2014-003260-20	CHAMP: Children with Arthritis: Monotherapy or Polytherapy. A multicentre, single-blinded, randomized treat to target, one-year follow-up clinical trial in patients with recent onset Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003260-20	A2
266	2014-004103-73	A long-term, open-label study of TNR-001 in Japanese Juvenile Idiopathic Arthritis Subjects https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004103-73	A5
267	2014-004104-30	Treatment With Recombinant Human Growth Hormone (Genotonorm) in Children With Short Stature Secondary to a Long Term Corticoid Therapy. A Study of Efficacy and Safety https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004104-30	A5
268	2014-004105-32	Prevention of Retarded Growth by Early Treatment With Recombinant Human Growth Factor (Genotonorm) in Children With Systemic Forms of Chronic Juvenile Arthritis Receiving Long-Term Corticosteroid T https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004105-32	A5
269	2014-004887-39	An Open-labelled, Single-arm, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Usability and Safety of the Pre-filled Pen and Pre-filled Syringe of SB5 in Subjects with Rheumatoid Arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004887-39	A5
270	2015-001323-23	A phase II trial of Tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA associated uveitis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001323-23	A6
271	2015-002466-22	A Randomized, Multi-center, Blinded, Placebo-controlled Study With an Open-label Run-in Period to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Daily, Single, Subcutaneous Injections of r-metHuiL-1ra (Anakinra) in Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002466-22	A2
272	2015-004393-16	Biomarker-guided treatment-and-stop-strategy for recombinant IL-1 receptor antagonist (anakinra) in patients with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004393-16	A5
273	2016-002065-66	Intranasal dexmedetomidine sedation during intra-articular joint injections in pediatric population https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002065-66	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
274	2016-003643-10	Modulating regulatory T cell function in JIA with Vitamin B3 (nicotinamide) treatment https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003643-10	A5
275	2016-004223-23	A pilot, open-label, single arm, multicenter study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of intravenous administrations of NI-0501, an anti-interferon gamma (anti-IFNγ) mo https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004223-23	A5
276	2018-001571-21	Training immune functions through pharmacotherapeutic conditioning in juvenile idiopathic arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001571-21	A2
277	2018-002245-11	Assessing penetration of high dose Nicotinamide (Vitamin B3) in synovial fluid https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002245-11	A5
278	2018-004284-30	Effectiveness of Canakinumab for first line steroid free treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis / juvenile Still's disease https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004284-30	A5
279	2019-000889-38	Strategies towards personalised treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): An open randomised multicentre blinded-assessor trial assessing the effectiveness of intra-articular glucocorticoid injections in JIA patients starting tumour necrosis factor inhibitor treatment https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000889-38	A2
280	2019-002788-88	A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Apremilast in Children From 5 to Less Than 18 Years of Age With Active Juvenile Psoriatic Arthritis (PEAPOD) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002788-88	A2
ICTRP (Studien, die nicht bereits bei clinicaltrials.gov oder EU-CTR gefunden wurden)			
281	345	The efficacy and safety of intra-articular injections with the TNF-a antagonist infliximab in patients with chronic or recurrent arthritis of the knee https://trialregister.nl/trial/345	A1
282	831	Prevention of MTX induced psychological intolerance in children with Juvenile Idiopathic arthritis https://trialregister.nl/trial/831	A2

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
283	979	VAART-onderzoek (VAccination in ARTritis) https://trialregister.nl/trial/979	A2
284	1504	BeSt for kids: comparing treatment strategies in juvenile idiopathic arthritis https://trialregister.nl/trial/1504	A2
285	2543	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Methotrexate Combination in Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2543	A2
286	3923	Mesenchymal stromal cells for treatment of drug resistant pediatric juvenile idiopathic arthritis https://trialregister.nl/trial/3923	A2
287	4516	Dose-to-target of etanercept treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis in patients age 12 years and older https://trialregister.nl/trial/4516	A5
288	4536	Effectiveness of an online self management training for young adults with Juvenile Idiopathic Arthritis https://trialregister.nl/trial/4536	A2
289	4904	Trial to study the gut microbiome in patients with childhood arthritis and see the effect of probiotics on disease http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4904	A2
290	5742	Children with arthritis: monotherapy or polytherapy? https://trialregister.nl/trial/5742	A2
291	6392	A study to investigate the safety of additional treatment with Vitamin B3 in children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://trialregister.nl/trial/6392	A2
292	7085	B-vit in the joint https://trialregister.nl/trial/7085	A5
293	8150	Efficacy of Physical Activities on Children with Juvenile Idiopathic Arthritis https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=8150	A2
294	8674	The Effect of Methotrexate on Fertility Parameters in Men with Immune Mediated Diseases https://trialregister.nl/trial/8674	A5
295	8789	A study focused at identifying disrupted biological factors and patient-tailored interventions for adolescents with Q-Fever Fatigue Syndrome https://trialregister.nl/trial/8789	A1
296	9219	Study on the association between inflammatory cytokines and juvenile idiopathic arthritis in Han population, Guangdong http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=9219	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
297	10752	Clinical and mechanism research of extracellular histone in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=10752	A5
298	15574	Effects of vitamin D in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) about the level of serum interleukin and tumor necrosis factor alpha http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=15574	A2
299	16676	A study to evaluate safety, tolerability and efficacy of a biosimilar Etanercept in India http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=16676	A5
300	18374	To Evaluate the Safety and Efficacy of Hydroxyurea for Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=18374	A5
301	18683	The efficacy and safety of tocilizumab for refractory systemic juvenile idiopathic arthritis in China http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=18683	A5
302	20208	Multiple center's clinical treatment of systemic onset juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=20208	A1
303	22755	Pediatric juvenile idiopathic arthritis cohort study http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22755	A5
304	23410	Immune function in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis and its clinical significance http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23410	A5
305	23411	Analysis of the drug resistance of A20 gene and NLRP3 gene in the treatment of juvenile idiopathic arthritis http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23411	A5
306	23461	A phase IV, multicenter single-arm, open-label study to assess the efficecy and safety of Tocilizumab in Chinese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23461	A5
307	26384	A clinical trial to study the benefits and side effects of addition of Pulse steroids (Dexamethasone) to standard treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26384	A2
308	27358	Association of Gut Microbiome with Juvenile idiopathic Arthritis: A Multicenter Study http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=27358	A5

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
309	30272	Effect of Family-Centered Empowerment Model on Quality of Life and Self-Efficacy in Children with Rheumatoid Arthritis http://en.irct.ir/trial/30272	A2
310	31438	An study to determine the changes in genes leading to abnormalities of cartilage and bone by using an advanced genetic technique http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=31438	A5
311	37505	Study of Oral medicine in Patients from 1 Years to Less Than 18 Years Old http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=37505	A2
312	40646	Clinical trial of PerkinRA in comparison with Kineret® (manufactured by SOBi) http://en.irct.ir/trial/40646	A2
313	47267	Use of shiva guggulu and baluka swedan in management of rheumatoid arthritis in children http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=47267	A2
314	50048	Effect of Nano-Curcumin in Juvenile Idiopathic Arthritis http://en.irct.ir/trial/50048	A2
315	52392	Domestic Recombinant Anti-interleukin-6 Receptor Humanized Monoclonal Antibody Injection (HS628) and the innovative drug Actemra: a single-center, randomized, double-blind, parallel-controlled phase I clinical trial http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52392	A1
316	56467	Real-world verification of PRINTO new classification standard of juvenile idiopathic arthritis http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=56467	A5
317	56714	Multi-center clinical study of rhTNFR-Ig in the treatment of juvenile idiopathic arthritis http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=56714	A5
318	005-01	A 12-WEEK STUDY CONTROLLED WITH AN ACTIVE COMPARATOR AGENT TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ROFECOXIB FOR THE TREATMENT OF YOUTH RHEUMATOID ARTHRITIS https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=005-01	A2
319	018-01	EXTENSION OF 52 WEEKS, ACTIVE COMPARATOR OF A 12-WEEK STUDY OF ROFECOXIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH YOUTH RHEUMATOID ARTHRITIS https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=018-01	A2

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
320	022-99	OPEN STUDY OF ORAL DOSE TO EVALUATE THE PROFILE OF PLASMA CONCENTRATION IN EQUILIBRIUM OF MK-0966 IN YOUNG PATIENTS BETWEEN 2 AND 11 YEARS OLD WHO SUFFER FROM RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA) https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=022-99	A2
321	084-09	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Withdrawal Study of Flare Prevention of Canakinumab (ACZ885) in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Active Systemic Manifestations https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=084-09	A2
322	086-09	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Single-dose Study to Assess the Initial Efficacy of Canakinumab (ACZ885) With Respect to the Adapted ACR Pediatric 30 Criteria in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Active Systemic Manifestations https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=086-09	A2
323	088-09	An Open-label Extension Study of Canakinumab (ACZ885) in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Active Systemic Manifestations https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=088-09	A2
324	125-09	A Study To Evaluate The Effects Of Celecoxib (Celebrex®) Or Naproxen On Blood Pressure In Pediatric Subjects https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=125-09	A2
325	129-12	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND EFFICACY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE POLYARTICULAR-COURSE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=129-12	A2
326	ACTRN12608000260325.aspx	Immunogenicity and duration of immunity in immunosuppressed children vaccinated with Human papillomavirus vaccine https://anzctr.org.au/ACTRN12608000260325.aspx	A1
327	ACTRN12613001336774.aspx	Foot Orthoses (FOs) on Pain, Quality of Life and Gait with Children Diagnosed with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) https://anzctr.org.au/ACTRN12613001336774.aspx	A2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
328	ACTRN12616000665437.aspx	Smart-watch to implement quality of life, drug-therapy & physical activity in children with Juvenile Idiopathic Arthritis: a randomised controlled trial https://anzctr.org.au/ACTRN12616000665437.aspx	A2
329	ACTRN12616001082493.aspx	Effectiveness of foot orthoses in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised control trial https://anzctr.org.au/ACTRN12616001082493.aspx	A2
330	ACTRN12619000161123.aspx	A Cognitive Behavioural intervention for parents of children with Arthritis https://anzctr.org.au/ACTRN12619000161123.aspx	A1
331	DRKS00010764	Treat to target in polyarticular juvenile idiopathic Arthritis http://www.drks.de/DRKS00010764	A5
332	DRKS00011579	Diagnostic evaluation of profound suppression of synovitis in juvenile idiopathic polyarticular arthritis: A comparison of imaging using Xiralite and power-doppler sonography with clinical measures in patients starting treatment with TNF-Blockers or DMARDs http://www.drks.de/DRKS00011579	A2
333	DRKS00016032	Depressive symptoms and association with disease activity, pain and disability in juvenile patients with chronic rheumatic diseases http://www.drks.de/DRKS00016032	A5
334	DRKS00023746	A whole food plant-based diet accompanying therapy in juvenile idiopathic arthritis - a pilot study on feasibility http://www.drks.de/DRKS00023746	A2
335	DRKS00025125	A prospective investigation of developmental trajectories of psychosocial adjustment in adolescents facing a chronic condition http://www.drks.de/DRKS00025125	A5
336	ISRCTN13159730	Evaluation of a website for parents of children with juvenile idiopathic arthritis http://isrctn.com/ISRCTN13159730	A2
337	ISRCTN13535901	Lending an ear: "iPeer2Peer" plus "Teens Taking Charge" Online Self-Management to empower children with arthritis http://isrctn.com/ISRCTN13535901	A2
338	ISRCTN16649996	Steroid induction regimen for juvenile idiopathic arthritis http://isrctn.com/ISRCTN16649996	A5
339	ISRCTN16838474	Assessing ExemptiaTM as a potential treatment for rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and juvenile idiopathic arthritis http://isrctn.com/ISRCTN16838474	A2
340	ISRCTN49672274	Foot disease in Juvenile Idiopathic Arthritis: foot care trial http://isrctn.com/ISRCTN49672274	A2

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
341	ISRCTN59862338	Multicentre randomised actively controlled trial of parenteral methotrexate in medium versus low doses in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) http://isrctn.com/ISRCTN59862338	A2
342	ISRCTN66814619	Steroid induced osteopaenia: prophylaxis and treatment in paediatric rheumatic diseases http://isrctn.com/ISRCTN66814619	A2
343	ISRCTN69963079	PREVENT JIA-Study: Prevention of disease flares by risk-adapted stratification of therapy withdrawal in juvenile idiopathic arthritis (JIA) http://isrctn.com/ISRCTN69963079	A2
344	ISRCTN92733069	Rheumates@work http://isrctn.com/ISRCTN92733069	A2
345	ISRCTN93945409	Use of dried blood spots to measure methotrexate levels and its polyglutamates as biomarkers of methotrexate use in paediatric patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and Juvenile Dermatomyositis (JDM) http://isrctn.com/ISRCTN93945409	A5
346	ISRCTN95255919	Amitriptyline to relieve pain in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study using Bayesian meta-analysis of multiple N-of-1 clinical trials http://isrctn.com/ISRCTN95255919	A2
347	JapicCTI-050017	Phase 3 clinical study of MRA in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-050017	A1
348	NCT00059748	Studies of the Natural History, Pathogenesis, and Outcome of Autoinflammatory Diseases Including Juvenile Dermatomyositis https://clinicaltrials.gov/show/NCT00059748	A2
349	NCT00174187	Treatment With Recombinant Human Growth Hormone (GH) in Children With Short Stature Secondary to a Long Term Corticoid Therapy https://clinicaltrials.gov/show/NCT00174187	A1
350	NCT00357903	Open-Label Extension Treatment With Etanercept (TNFR:Fc) for Participating Patients in Etanercept (TNFR:Fc) Clinical Trials https://clinicaltrials.gov/show/NCT00357903	A5
351	NCT02326233	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability Study of the Pen and PFS of SB5 in Healthy Subjects https://clinicaltrials.gov/show/NCT02326233	A1

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
352	NCT04804553	Apremilast Pediatric Study in Children With Active Juvenile Psoriatic Arthritis https://clinicaltrials.gov/show/NCT04804553	A2
353	R000001523	Study on the glucocorticoid-sparing effects of tocilizumab among glucocorticoid-dependent patients with adult Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: the open trial https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000001523	A5
354	R000001767	The efficacy evaluation of tocilizumab to glucocorticoid-resistant patients with adult Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: the open trial https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000001767	A5
355	R000003494	Association of HLA-DR gene polymorphism and rheumatoid arthritis associated genes (PADI4 and IRF5 polymorphisms) with juvenile idiopathic arthritis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000003494	A5
356	R000003566	The influence of polymorphism in methotrexate pathway genes on efficacy and toxicity of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000003566	A5
357	R000015095	Serum ferritin, HO-1, and CD163 for the diagnosis of adult-onset Still's disease: a multicenter study https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000015095	A5
358	R000016438	Study for new biomarker development for diagnosis and evaluation of disease activity in juvenile rheumatic disease https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000016438	A5
359	R000023773	Study about the standardization of diagnostic criteria and disease severity classification and the development of evidence-based treatment guidelines for pediatric rheumatic diseases such as mainly juvenile idiopathic arthritis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000023773	A5
360	R000025004	Detection of Diagnostic Biomarkers for Pediatric Rheumatic Diseases Using Proteomic Analysis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025004	A5

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
361	R000026551	Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab for patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000026551	A5
362	R000027836	Efficacy and safety of combination therapy of tocilizumab and abatacept in patients with refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027836	A2
363	R000028667	Analysis of time to and factors for clinical remission (especially, drug-free remission) in adult Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis (multicenter study) https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000028667	A5
364	R000031368	Study on the concentration of methotrexate polyglutamates in erythrocytes for the purpose of formulating the evidence-based guideline of diagnosis and treatment on juvenile idiopathic arthritis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000031368	A5
365	R000033213	Analysis of nationwide survey data of pediatric rheumatic diseases in childhood and adult transition and homogeneity of standard treatment by construction of a nationwide "seamless" medical care network based on the dissimilarity of both https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033213	A5
366	R000049097	Construction of Rare Disease Data Registry of Japan for autoimmune disease, and long-term nationwide multi-institutional researches utilizing the registry https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000049097	A5
367	RBR-6s67w4	Pediatric Arthritis Study of Certolizumab Pegol (PASCAL) http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-6s67w4	A2
368	TCTR20200310004	The Effect of Different Educational Tools on Disease Knowledge in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20200310004	A2

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-57 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 4-57 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Nicht zutreffend

Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue 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?	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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.		

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

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

_____

_____

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

_____

_____

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

_____

_____

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **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.*
  - *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: