

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 erwachsener Patienten mit aktiver
ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle
Therapie unzureichend angesprochen haben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik	19
4.2.1 Fragestellung	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	33
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	42
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	43
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	46
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	49
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	49
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	50
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	54
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	56

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	57
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	57
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	57
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	57
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	58
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	58
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	61
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	61
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	61
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	63
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	64
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	64
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	65
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	65
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	65
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	66
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	66
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	67
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	67
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	67
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	73
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	74
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	74
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	74
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	75
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	75
4.6	Referenzliste.....	76
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	80
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	84
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	86
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	88
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	92

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 95

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – <i>Teilpopulation 1</i>	13
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – <i>Teilpopulation 2</i>	14
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – <i>Teilpopulation 1</i>	22
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – <i>Teilpopulation 2</i>	23
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	52
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	55
Tabelle 4-4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	56
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	58

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	58
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	59
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	60
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	62
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	65
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	66
Tabelle 4-31: Wirksamkeit von Tofacitinib in der klinischen Prüfung A3921120.....	71
Tabelle 4-32: Sicherheit von Tofacitinib in der klinischen Prüfung A3921120	72
Tabelle 4-33: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	74
Tabelle 4-34: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT	81
Tabelle 4-35: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – RCT	82
Tabelle 4-36: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT	83
Tabelle 4-37 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	93
Tabelle 4-38 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – <i>Teilpopulation 1</i>	41
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – <i>Teilpopulation 2</i>	42
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functioning Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
bDMARD	biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>)
bid	bis in die (= 2-mal täglich)
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CU	Colitis Ulcerosa
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IL	Interleukin
ITT	<i>Intention to treat</i>
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
nr-axSpA	Nicht röntgenologische axiale SpA
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
pJIA	aktive polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
PsA	Psoriasis-Arthritis
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RA	Rheumatoide Arthritis

RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	System Organ Class nach <i>MedDRA</i>
SpA	Spondyloarthritis
SpA	Spondyloarthritis
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (<i>treatment-emergent adverse event</i>)
TNFi	Tumornekrosefaktor- α -Inhibitor
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
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 erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (1).

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

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden 2 Teilpopulationen betrachtet, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (2) (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1) festgesetzt wurden.

Teilpopulation 1

Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

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

Teilpopulation 2

Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.

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

Intervention

Die Intervention besteht aus einer oralen Gabe von Tofacitinib 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 Tumornekrosefaktor- α -Inhibitor (TNFi) (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin (IL)-17-Inhibitor (Secukinumab)

Teilpopulation 2

- der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNFi (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)

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 der patientenrelevanten Endpunkte 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.

Datenquellen

Mittels den im Abschnitt 4.3.2.1.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen konnte weder für Teilpopulation 1 noch für Teilpopulation 2 eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib mit einer im Anwendungsgebiet AS für die Nutzenbewertung ausreichenden Studiendauer identifiziert werden (Abschnitt 4.3.1.1). Daher kann weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich nach den Anforderungen der Nutzenbewertung durchgeführt werden, entsprechende Ergebnisse können daher nicht dargestellt werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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 nach direkt vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib und der zVT im Anwendungsgebiet AS gesucht. Die Selektion erfolgt für jede Teilpopulation separat anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-3 (Teilpopulation 1) bzw. Tabelle 4-4 (Teilpopulation 2).

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	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	<ul style="list-style-type: none"> Für das Anwendungsgebiet nicht relevante Patientenpopulationen (z.B. nr-axSpA) Personen < 18 Jahre 	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teilpopulationen (2)
2	Intervention	Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Keine Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab)	Keine Therapie mit einer der unter „Einschlusskriterien“ genannten Therapieoptionen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (2)
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: <ul style="list-style-type: none"> 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	Publikationstyp^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. ^c	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
				<p>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.</p> <p>b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>AS: ankylosierende Spondylitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; TNF-α: Tumornekrosefaktor α; VerfO: Verfahrensordnung</p>

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	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.	<ul style="list-style-type: none"> Für das Anwendungsgebiet nicht relevante Patientenpopulationen (z.B. nr-axSpA) Personen < 18 Jahre 	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teilpopulationen (2)
2	Intervention	Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Keine Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Keine Therapie mit einer der unter „Einschlusskriterien“ genannten Therapieoptionen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (2)
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: <ul style="list-style-type: none"> 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	Klinisch Prüfungen, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
7	Publikationstyp ^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. ^c	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*); AS: ankylosierende Spondylitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; TNF- α : Tumornekrosefaktor α ; VerFO: Verfahrensordnung

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 Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib mit der jeweiligen zVT mit einer im Anwendungsgebiet AS für die Nutzenbewertung ausreichenden Studiendauer 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 mit einer im Anwendungsgebiet AS für die Nutzenbewertung ausreichenden Studiendauer identifiziert werden.

Es liegen zwar für Tofacitinib mit den beiden klinischen Prüfungen A3921119 (Phase II) und A3921120 (Phase III) 2 randomisierte kontrollierte Studien in der Indikation AS vor, beide sind jedoch aufgrund der Studiendauer von jeweils 16 Wochen weder für einen direkten noch einen indirekten Vergleich nach den Anforderungen der Nutzenbewertung geeignet. Für die Nutzenbewertung sind aufgrund des chronischen Verlaufs der AS klinische Prüfungen mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens erforderlich (2).

Somit liegen keine Ergebnisse zur Beurteilung des Zusatznutzens vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die AS ist eine chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung, die durch entzündliche Vorgänge in der Wirbelsäule und als Leitsymptom durch einen mindestens 12 Wochen andauernden Rückenschmerz gekennzeichnet ist, der sich bevorzugt in sakroiliakalen und unteren thorakalen Bereichen manifestiert und bei 75 % der Patienten von entzündlicher Natur ist (4-7). Bei AS-Patienten sind im Röntgenbild bereits strukturelle Läsionen in den Sakroiliakalgelenken festzustellen (4, 8, 9).

AS-Patienten erkranken meist schon früh in ihren 20er oder 30er Jahren. Ohne eine ausreichend wirksame Therapie kann die Erkrankung zeitnah zu körperlichen Beeinträchtigungen und Schmerzen führen. Strukturelle Veränderungen können so weit gehen, dass die Wirbelsäule versteift und es im fortgeschrittenen Stadium zu Verknöcherungen der Wirbel kommt, die in einer Bambusstabwirbelsäule resultieren (10). Die körperlichen Beeinträchtigungen durch die AS sind zum Teil erheblich (11).

Als chronisch entzündliche Erkrankung gilt die AS als nicht heilbar. In erster Linie zielt die AS-Therapie darauf ab, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Konkret bedeutet dies, eine weitgehende Symptombefreiheit, eine Verminderung der Entzündung, Verhütung von strukturellen Schäden sowie die Förderung und Wiederherstellung von körperlichen Funktionen anzustreben. Ebenso sollen Aktivitäten, soziale Interaktionen und die Arbeits- und Erwerbsfähigkeit durch die Erkrankung möglichst nicht beeinträchtigt werden. Darüber hinaus wird angestrebt, Operationen wie beispielsweise Hüft- oder Wirbelsäulenoperationen zu verzögern bzw. zu vermeiden. Im klinischen Rahmen ist das Hauptziel, die röntgenologische Progression an den Gelenken und der Wirbelsäule zu verhindern (4).

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (1).

Trotz der derzeit verfügbaren Therapieoptionen, den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und bDMARDs, wird das übergeordnete Therapieziel, die langfristige Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, oft nur unvollständig erreicht. Obwohl bereits einige Medikamente zur Behandlung der AS zugelassen sind und zum Teil bereits seit Jahrzehnten angewendet werden, kommt es patientenindividuell weiterhin zu Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder unzureichendem Ansprechen, sodass ein Bedarf

an neuen Therapiemöglichkeiten besteht, um ein möglichst umfassendes Ansprechen zu erreichen und dadurch den physischen und psychischen Leidensdruck zu lindern sowie die Arbeitsfähigkeit zu erhalten (4, 12, 13).

Tofacitinib kann zur Deckung dieses therapeutischen Bedarfs dienen. Tofacitinib ist ein Januskinase (JAK)-Inhibitor und wird im Gegensatz zu den bDMARDs oral eingenommen. Die orale Darreichungsform kann Vorteile bezüglich der Adhärenz haben und somit zu einem besseren Ansprechen führen. Im Unterschied zu den verfügbaren bDMARDs, die Zytokine oder Oberflächenrezeptoren als Zielstrukturen haben, moduliert der JAK-Inhibitor Tofacitinib über intrazelluläre Signalwege die Immunantwort (14).

Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen können aufgrund einer interindividuellen Variabilität (15), eines Nichtansprechens von NSAR bei einigen Patienten (4), einer möglichen Antikörper-Bildung gegen bDMARDs (16), auftretender Unverträglichkeiten (4) und Nadelphobien (17) nicht alle AS-Patienten ausreichend behandelt werden. Somit stellt der JAK-Inhibitor Tofacitinib eine wichtige weitere Behandlungsoption zur Erweiterung des Therapiespektrums für AS-Patienten dar.

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tofacitinib für die Behandlung der aktiven AS bei erwachsenen Patienten wurde in der pivotalen multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III A3921120 untersucht (18, 19). Die insgesamt 48-wöchige klinische Prüfung war in 2 Phasen aufgeteilt: eine 16-wöchige Doppelblind-Phase, in der die Patienten 1:1 auf die beiden Arme – Placebo und Tofacitinib – randomisiert wurden, gefolgt von einer 32-wöchigen *Open-label*-Phase, in der alle Probanden Tofacitinib erhielten (18, 19). Die Dauer der Doppelblind-Phase ist für die Anforderungen der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet AS nicht ausreichend (2, 20), so dass kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Die Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) ist gemäß der Zulassung von Tofacitinib der Auffassung, dass die pivotale klinische Prüfung A3921120 angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren. Daher werden die Ergebnisse im Kontext des bestehenden therapeutischen Bedarfs nachfolgend eingeordnet.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der klinischen Prüfung A3921120, dass Symptome der AS mit Tofacitinib wirksam behandelt werden können und ein Ansprechen rasch erreicht werden kann (18). Im Gegensatz zu biologischen Therapien (21) ist bei Tofacitinib zu erwarten, dass es als synthetisches „*small molecule*“ keine Immunogenität und somit keinen sekundären Wirkverlust verursacht (22).

Die Bedeutung von Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigt sich insbesondere anhand des rasch eintretenden Ansprechens, der Abmilderung der Krankheitsaktivität, 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 der Erweiterung des Therapiespektrums.

Zusammenfassend stellt Tofacitinib daher eine Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, mit der ein relevanter therapeutischer Bedarf für erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle 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.

Das vorliegende Dossier betrifft die Zulassungserweiterung für Tofacitinib im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben“. Darüber hinaus ist Tofacitinib zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA), der Psoriasis-Arthritis (PsA), der Colitis Ulcerosa (CU) sowie der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) und der juvenilen PsA zugelassen (1). Zu den Anwendungsgebieten RA, PsA und CU wurden bereits Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA durchgeführt (23-26). Eine erneute Nutzenbewertung in der Indikation RA hat zum 1. September 2021 begonnen (27), die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA zum 15. September 2021 (28).

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

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit aktiver AS, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie oder auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben.

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden 2 Teilpopulationen betrachtet, die vom G-BA im Rahmen der Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV (2) (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1) festgesetzt wurden.

Teilpopulation 1

Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Im Folgenden wird für Teilpopulation 1 die Kurzbezeichnung „bDMARD-naive Patienten mit AS“ verwendet.

Teilpopulation 2

Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.

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

Intervention

Tofacitinib wird als Monotherapie oral eingenommen, die Dosis gemäß Fachinformation beträgt 5 mg 2-mal täglich (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 TNFi (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin (IL)-17-Inhibitor (Secukinumab)

Teilpopulation 2

- der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNFi (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)

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 der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen abgeleitet.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach RCT gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert.

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 nach direkt vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib und der zVT im Anwendungsgebiet AS gesucht. Die Selektion erfolgt für jede Teilpopulation separat anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-3 (Teilpopulation 1) bzw. Tabelle 4-4 (Teilpopulation 2).

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

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	<ul style="list-style-type: none"> Für das Anwendungsgebiet nicht relevante Patientenpopulationen (z.B. nr-axSpA) Personen < 18 Jahre 	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teilpopulationen (2)
2	Intervention	Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Keine Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab)	Keine Therapie mit einer der unter „Einschlusskriterien“ genannten Therapieoptionen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (2)
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: <ul style="list-style-type: none"> 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	Publikationstyp^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. ^c	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.
<p>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.</p> <p>b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>AS: ankylosierende Spondylitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; TNF-α: Tumornekrosefaktor α; VerfO: Verfahrensordnung</p>				

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

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.	<ul style="list-style-type: none"> Für das Anwendungsgebiet nicht relevante Patientenpopulationen (z.B. nr-axSpA) Personen < 18 Jahre 	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Teilpopulationen (2)
2	Intervention	Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Keine Therapie mit Tofacitinib gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder	Keine Therapie mit einer der unter „Einschlusskriterien“ genannten Therapieoptionen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (2)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
		Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)		
4	Endpunkte ^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • 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	Klinisch 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	Publikationstyp ^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. ^c	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. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (*biological disease-modifying antirheumatic drug*); AS: ankylosierende Spondylitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; TNF- α : Tumornekrosefaktor α ; VerFO: Verfahrensordnung

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 wurde eine umfassende, systematische bibliographische Literaturrecherche nach RCT für direkte Vergleiche von Tofacitinib gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet AS durchgeführt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet AS gibt es 2 für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen. 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 01.11.2021 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 (29). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt (30). 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 Vergleiche lagen die Suchstrategien aus 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) 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](http://www.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 Vergleiche von Tofacitinib gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet AS wurde zuletzt am 01.11.2021 in folgenden Studienregister/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>)
- WHO (International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP] Search Portal (<https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx>))

Im vorliegenden Anwendungsgebiet AS gibt es 2 für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen. 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. Gesucht wurde nach direkt vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib und der zVT im Anwendungsgebiet AS. 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.

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/klinische-pruefungen/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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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 01.11.2021 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, 0 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie 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 4-3 - Tabelle 4-4) bewertet. Es wurden keine potenziell relevanten Publikationen identifiziert, die anschließend auf Volltext-Ebene hätten beurteilt werden können. Die Selektion wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. 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-Statements⁴ 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

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.

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.

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.

4.2.5.3 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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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

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.

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 verwendet⁶ 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. 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

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.

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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 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 ist¹².

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.

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, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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.*
- *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.

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.

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 4-5: 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 AS					
A3921119	nein	ja	abgeschlossen	April 2013 – März 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib (2 mg 2-mal täglich, 5 mg 2-mal täglich, 10 mg 2-mal täglich) • Placebo
A3921120	ja	ja	abgeschlossen	Juni 2018 – August 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib (5 mg 2-mal täglich) • Placebo
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit AS					
A3921119	nein	ja	abgeschlossen	April 2013 – März 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib (2 mg 2-mal täglich, 5 mg 2-mal täglich, 10 mg 2-mal täglich) • Placebo
A3921120	ja	ja	abgeschlossen	Juni 2018 – August 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib (5 mg 2-mal täglich) • Placebo
AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (biological disease-modifying antirheumatic drug)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 08.11.2021 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: 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 AS	
A3921119	Studiendauer 12 Wochen, geringer als empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
A3921120	Studiendauer 16 Wochen, geringer als empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit AS	
A3921119	Studiendauer 12 Wochen, geringer als empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
A3921120	Studiendauer 16 Wochen, geringer als empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>); 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 01.11.2021 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 AS

Nach der Entfernung von Duplikaten verblieben von den 291 Suchtreffern noch 207 Publikationen, deren Titel und Abstracts anhand der in Kapitel 4.2.2 in Tabelle 4-3 definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektioniert worden sind. In diesem Prozess wurden keine für einen direkten Vergleich potentiell relevanten Publikationen und somit keine RCT identifiziert.

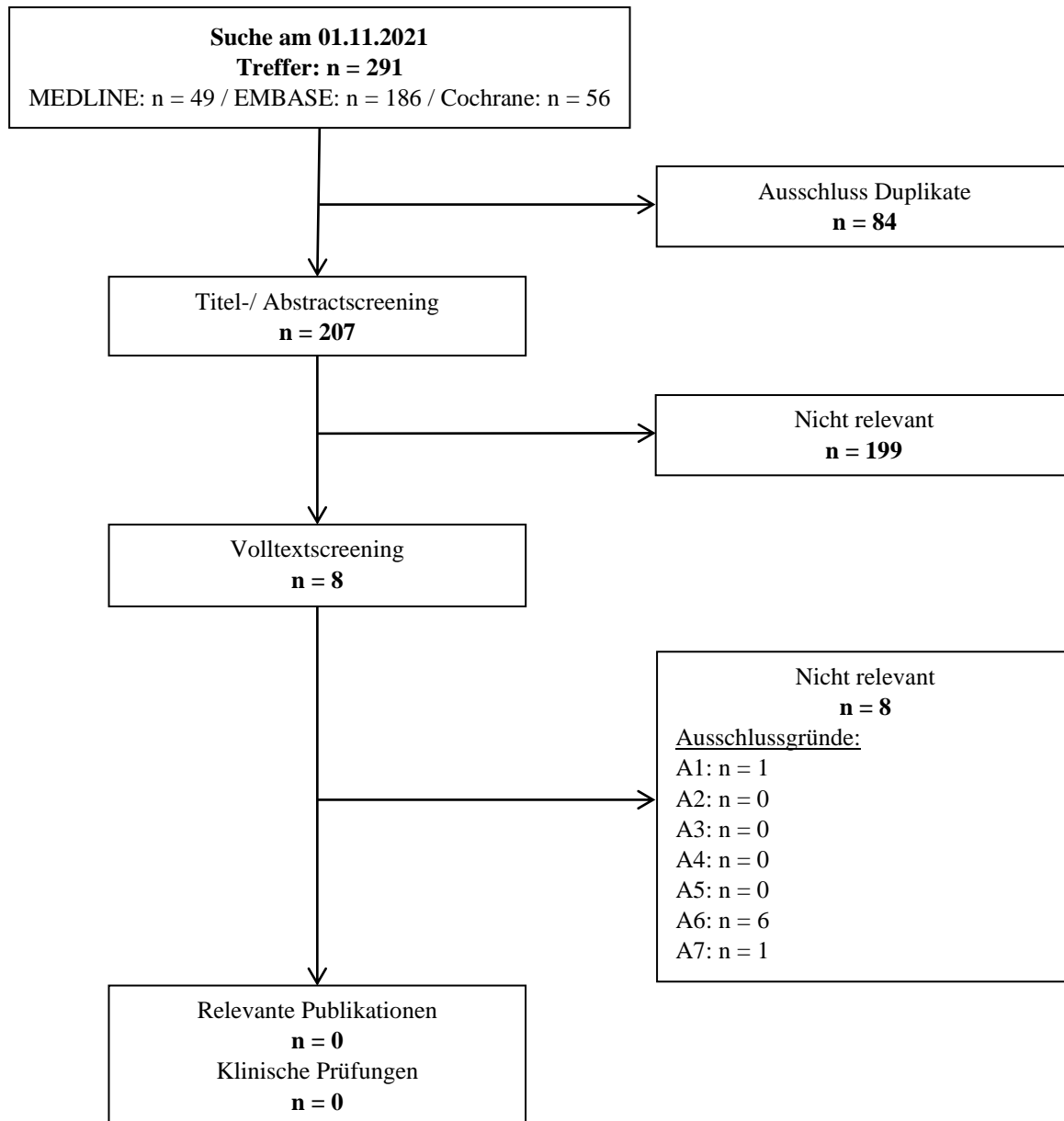


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – *Teilpopulation 1*

Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit AS

Nach der Entfernung von Duplikaten verblieben von den 291 Suchtreffern noch 207 Publikationen, deren Titel und Abstracts anhand der in Kapitel 4.2.2 in Tabelle 4-4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektioniert worden sind. In diesem Prozess wurden keine für einen direkten Vergleich potentiell relevanten Publikationen und somit keine RCT identifiziert.

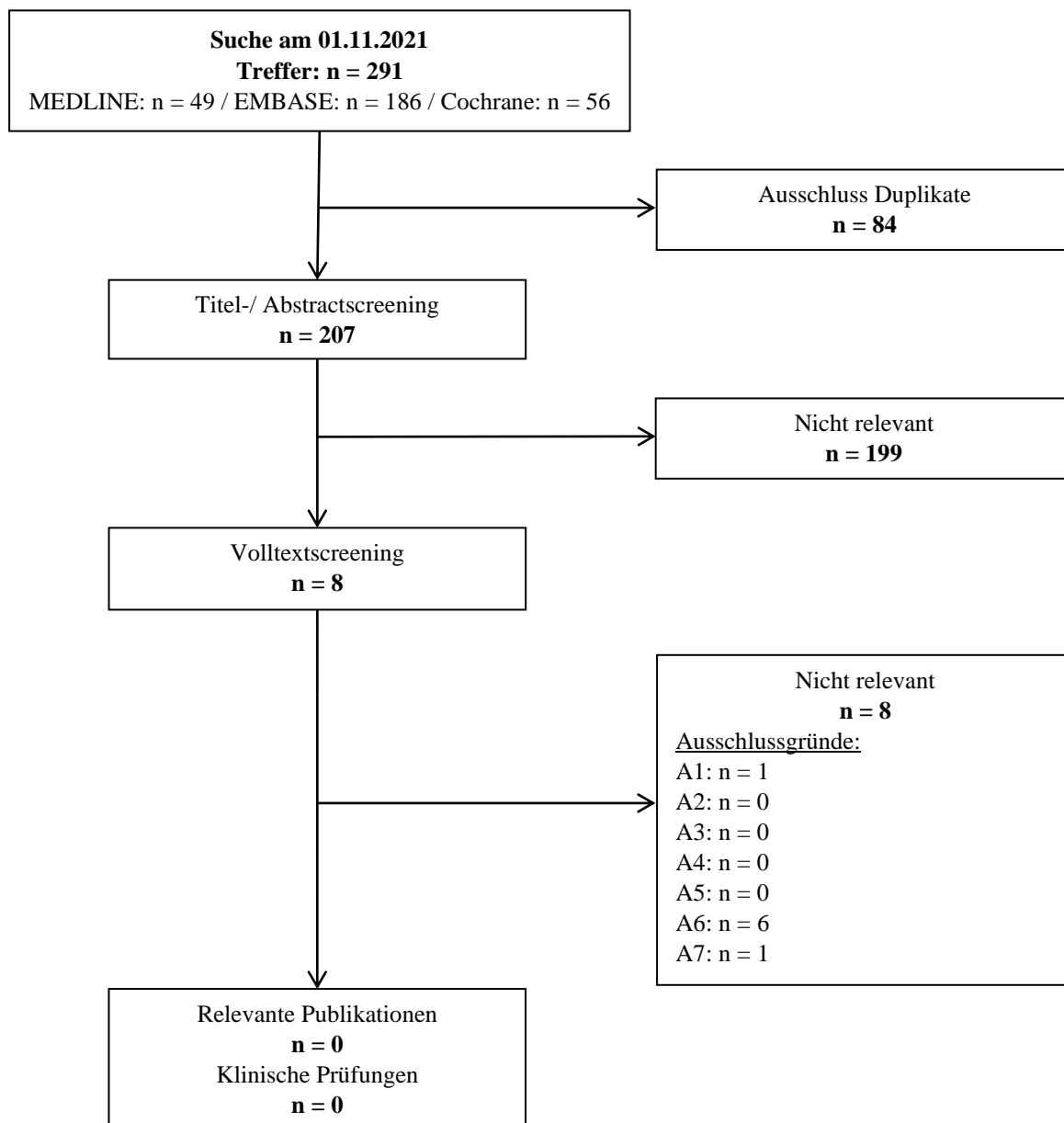


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für direkte Vergleiche – Teilpopulation 2

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 4-5) 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 4-7: 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 AS				
keine				
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit AS				
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. AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (biological disease-modifying anti-rheumatic drug)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 01.11.2021 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 4-5) 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 4-8: 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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit AS				
keine				
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit AS				
keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (biological disease-modifying antirheumatic drug)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 01.11.2021 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 4-9: 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 AS						
keine						
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit AS						
keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>)</p>						

Es liegen für Tofacitinib mit den beiden klinischen Prüfungen A3921119 (Phase II) und A3921120 (Phase III) zwei 2 randomisierte kontrollierte Studien in der Indikation AS vor. Beide haben eine Studiendauer von 16 Wochen. Für die Nutzenbewertung sind aufgrund des chronischen Verlaufs der AS klinische Prüfungen mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens erforderlich (2).

Daher sind für Tofacitinib im Anwendungsgebiet AS keine klinischen Prüfungen vorhanden, die entweder einen direkten oder indirekten Vergleich nach den Anforderungen der Nutzenbewertung erlauben. Somit können auch keine Ergebnisse zur Beurteilung des Zusatznutzens dargestellt werden.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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 4-10: 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 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene 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 4-15: 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 4-16: 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 4-17: 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 4-3: 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 4-18 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 4-4-19 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 4-4-19: 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*

Nicht zutreffend.

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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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 4-26: 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 4-27: 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 4-28: 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 4-29: 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 4-30: 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 für einen direkten oder indirekten Vergleich mit einer im Anwendungsgebiet AS für die Nutzenbewertung ausreichenden Studiendauer identifiziert.

Es liegen zwar für Tofacitinib mit den beiden klinischen Prüfungen A3921119 (Phase II) und A3921120 (Phase III) 2 randomisierte kontrollierte Studien in der Indikation AS vor, beide sind jedoch aufgrund der Studiendauer von jeweils 16 Wochen weder für einen direkten noch einen indirekten Vergleich nach den Anforderungen der Nutzenbewertung geeignet. Für die Nutzenbewertung sind aufgrund des chronischen Verlaufs der AS klinische Prüfungen mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens erforderlich (2).

Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für Tofacitinib kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet. 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 AS ist eine chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung, die durch entzündliche Vorgänge in der Wirbelsäule und als Leitsymptom durch einen mindestens 12 Wochen andauernden Rückenschmerz gekennzeichnet ist, der sich bevorzugt in sakroiliakalen und unteren thorakalen Bereichen manifestiert und bei 75 % der Patienten von entzündlicher Natur ist (4-7). Bei AS-Patienten sind im Röntgenbild bereits strukturelle Läsionen in den Sakroiliakalgelenken festzustellen (4, 8, 9).

AS-Patienten erkranken meist schon früh in ihren 20er oder 30er Jahren. Ohne eine ausreichend wirksame Therapie kann die Erkrankung zeitnah zu körperlichen Beeinträchtigungen und Schmerzen führen. Strukturelle Veränderungen können so weit gehen, dass die Wirbelsäule versteift und es im fortgeschrittenen Stadium zu Verknöcherungen der Wirbel kommt, die in einer Bambusstabwirbelsäule resultieren (10). Die körperlichen Beeinträchtigungen durch eine AS sind zum Teil erheblich (11). Eine ausgeprägte Hyperkyphose kann für den Patienten bedeuten, dass ein Verlust der horizontalen Sicht einhergeht, sodass der Blick in Richtung Boden geneigt ist (10). Aufgrund des frühen Krankheitsbeginns und der damit verbundenen körperlichen Funktionsbeeinträchtigungen kann die Berufsausübung eingeschränkt sein (31). Der Anteil an arbeitsunfähigen AS-Patienten variiert je nach Bericht zwischen 3 und 41 % (7, 32, 33). Grund für die Arbeitsunfähigkeit können eine erhöhte Krankheitsaktivität, körperliche Funktionseinschränkungen, Komorbiditäten und Fatigue sein (34). AS-Patienten sind durchschnittlich häufiger krankgeschrieben als die Allgemeinbevölkerung und leiden zudem an einer Vielzahl von Komorbiditäten (11). Laut einer Querschnittsstudie stellen Osteoporose (13 %) und gastrointestinale Ulzerationen (11 %) die häufigsten Komorbiditäten dar (35). Aus der Osteopenie bzw. der Osteoporose ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Wirbelfrakturen (10). Mit der AS gehen häufig weitere entzündliche Erkrankungen wie Daktylitis, Uveitis, Psoriasis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen einher (10, 11).

Als chronisch entzündliche Erkrankung gilt die AS als nicht heilbar. In erster Linie zielt die AS-Therapie darauf ab, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Konkret bedeutet dies, eine weitgehende Symptombefreiheit, eine Verminderung der Entzündung, Verhütung von strukturellen Schäden sowie die Förderung und Wiederherstellung von körperlichen Funktionen anzustreben. Ebenso sollen Aktivitäten, soziale Interaktionen und die Arbeits- und Erwerbsfähigkeit durch die Erkrankung möglichst nicht beeinträchtigt werden. Darüber hinaus wird angestrebt, Operationen wie beispielsweise Hüft- oder Wirbelsäulenoperationen zu verzögern bzw. zu vermeiden. Im klinischen Rahmen ist das Hauptziel, die röntgenologische Progression an den Gelenken und der Wirbelsäule zu verhindern (4).

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (1).

Trotz der derzeit verfügbaren Therapieoptionen, den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und bDMARDs, wird das übergeordnete Therapieziel, die langfristige Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, oft nur unvollständig erreicht. Obwohl bereits einige Medikamente zur Behandlung der AS zugelassen sind und zum Teil bereits seit Jahrzehnten angewendet werden, kommt es patientenindividuell weiterhin zu Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder unzureichendem Ansprechen, sodass ein Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten besteht, um ein möglichst umfassendes Ansprechen zu erreichen und dadurch den physischen und psychischen Leidensdruck zu lindern sowie die Arbeitsfähigkeit zu erhalten (4, 12, 13).

Tofacitinib kann zur Deckung dieses therapeutischen Bedarfs dienen. Tofacitinib ist ein JAK-Inhibitor und wird im Gegensatz zu den bDMARDs oral eingenommen. Die orale Darreichungsform kann Vorteile bezüglich der Adhärenz haben und somit zu einem besseren Ansprechen führen. Im Unterschied zu den verfügbaren bDMARDs, die Zytokine oder Oberflächenrezeptoren als Zielstrukturen haben, moduliert der JAK-Inhibitor Tofacitinib über intrazelluläre Signalwege die Immunantwort (14).

Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen können aufgrund einer interindividuellen Variabilität (15), eines Nichtansprechens von NSAR bei einigen Patienten (4), einer möglichen Antikörper-Bildung gegen bDMARDs (16), auftretender Unverträglichkeiten (4) und Nadelphobien (17) nicht alle AS-Patienten ausreichend behandelt werden. Somit stellt der JAK-Inhibitor Tofacitinib eine wichtige weitere Behandlungsoption zur Erweiterung des Therapiespektrums für AS-Patienten dar.

Ergebnisse der pivotalen klinischen Prüfung A3921120

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tofacitinib für die Behandlung der aktiven AS bei erwachsenen Patienten wurde in der multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III A3921120 untersucht (18, 19). Die Placebobehandlung im Kontrollarm bildet weder die zVT für Teilpopulation 1 (ein TNFi [Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab] oder ein IL-17-Inhibitor [Secukinumab]) noch die zVT für Teilpopulation 2 (der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNFi [Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab] oder ein IL-17-Inhibitor [Secukinumab]) ab; eine direkt vergleichende klinische Prüfung gegenüber der zVT liegt somit nicht vor. Die insgesamt 48-wöchige klinische Prüfung war in 2 Phasen aufgeteilt: eine 16-wöchige Doppelblind-Phase, in der die Patienten 1:1 auf die beiden Arme – Placebo und Tofacitinib – randomisiert wurden, gefolgt von einer 32-wöchigen *Open-label*-Phase, in der alle Probanden Tofacitinib erhielten (18, 19). Die Dauer der Doppelblind-Phase ist für die Anforderungen der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet AS nicht ausreichend (2, 20), so dass kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Die EMA ist gemäß der Zulassung von Tofacitinib der Auffassung, dass die pivotale klinische Prüfung A3921120 angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren. Daher werden die Ergebnisse im Kontext des bestehenden therapeutischen Bedarfs nachfolgend eingeordnet.

In die klinische Prüfung A3921120 wurden erwachsene Patienten mit aktiver AS eingeschlossen, die weiterhin die folgenden Kriterien erfüllten (36, 37):

- modifizierte New-York-Kriterien für AS
- *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)-Score von ≥ 4 und Rückenschmerz-Score (BASDAI-Frage 2) von ≥ 4 sowohl beim Screening als auch bei der Erstuntersuchung
- unzureichendes Ansprechen auf mindestens 2 verschiedene NSAR
- entweder bDMARD-naiv oder unzureichendes Ansprechen/ Intoleranz auf mindestens einen aber nicht mehr als zwei zugelassene TNFi (Probanden, die nicht unzureichend auf bDMARD ansprachen, wurden ebenfalls in die klinische Prüfung eingeschlossen)

Zu den Ausschlusskriterien gehörten eine derzeitige bzw. frühere Behandlung mit zielgerichteten synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (einschließlich JAK-Inhibitoren) und die derzeitige bDMARD-Behandlung. Eine frühere bDMARD-Behandlung war zulässig, wenn sie ≥ 4 Wochen oder ≥ 5 Halbwertszeiten vor der Randomisierung abgesetzt wurde. Die Patienten konnten die folgenden Hintergrundtherapien fortsetzen: NSAR, Methotrexat (≤ 25 mg/Woche), Sulfasalazin (≤ 3 g/Tag) und orale Glucocorticoide (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent).

270 Patienten wurden in die klinische Prüfung eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert (Tofacitinib: n = 134, davon behandelt: n = 133; Placebo: n = 136). In der Doppelblind-Phase (Wochen 0-16) erhielten die Patienten entweder 2-mal täglich 5 mg Tofacitinib oder Placebo. In der anschließenden *Open-Label*-Phase (Wochen 17-48) erhielten alle Patienten 2-mal täglich 5 mg Tofacitinib (36).

Das mediane Alter der Patienten betrug in der Tofacitinib-Gruppe 41,0 Jahre, in der Placebo-Gruppe 39,0 Jahre (Spanne Tofacitinib 20-70 Jahre; Spanne Placebo: 20-62 Jahre). Die Mehrheit der Patienten in jeder Gruppe war männlich (Tofacitinib: 87,2 %; Placebo: 79,4 %) und gehörte der Ethnie der Kaukasier an (Tofacitinib: 80,5 %; Placebo: 77,9 %). Beide Gruppen waren außerdem hinsichtlich des Body-Mass-Index (BMI; Tofacitinib: Median 26,3 kg/m², Spanne 16-50,6 kg/m²; Placebo: Median 26,0 kg/m², Spanne 15,9-48,9 kg/m²) vergleichbar und wiesen zu *Baseline* vergleichbare Krankheitscharakteristika auf (18).

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der klinischen Prüfung A3921120 sind in Tabelle 4-31 dargestellt. Zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei der AS in klinischen Prüfungen werden insbesondere die Kriterien der *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) herangezogen, die die Krankheitsaktivität abbilden. Primärer

Wirksamkeitsendpunkt der klinischen Prüfung A3921120 war der Anteil der Patienten mit ASAS20¹⁷-Ansprechen zu Woche 16 (Ende der Doppelblind-Phase), einer Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheit auf einer Skala von 0-10 in mindestens 3 Domänen ohne Verschlechterung in der 4. Domäne um $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheit. Mit Tofacitinib erreichte ein signifikant höherer Anteil der Patienten ein ASAS20-Ansprechen als mit Placebo (56,4 % gegenüber 29,4 %). Auch das ASAS40-Ansprechen zu Woche 16 wurde von einem signifikant höheren Anteil der Patienten mit Tofacitinib (40,6 %) als mit Placebo (12,5 %) erreicht. Ein Ansprechen gemäß den ASAS-5/6-Kriterien, in das zwei weitere Domänen eingehen, wurde ebenfalls mit Tofacitinib von einem signifikant höheren Anteil der Patienten erreicht als mit Placebo (43,6 % im Vergleich zu 7,4 %). Somit zeigte sich in Bezug auf alle 3 Ansprechkriterien (ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib in der Reduktion der Krankheitsaktivität (18).

Tabelle 4-31: Wirksamkeit von Tofacitinib in der klinischen Prüfung A3921120

Endpunkt	Tofacitinib ^a n/N (%)	Placebo ^a n/N (%)	Tofacitinib vs. Placebo ^b Unterschied in % [95%-KI]; p-Wert
Anzahl (Anteil) Patienten mit ASAS20-Ansprechen zu Woche 16 ^c	75/133 (56,39)	40/136 (29,41)	27,08 [15,89; 38,28]; < 0,0001
Anzahl (Anteil) Patienten mit ASAS40-Ansprechen zu Woche 16 ^d	54/133 (40,60)	17/136 (12,50)	28,17 [18,26; 38,09]; < 0,0001
Anzahl (Anteil) Patienten mit ASAS-5/6-Ansprechen zu Woche 16 ^e	58/133 (43,61)	10/136 (7,35)	36,34 [27,05; 45,63]; < 0,0001

¹⁷ Für den primären (ASAS20-Ansprechen) und den wichtigsten sekundären (ASAS40-Ansprechen) Endpunkt wurden 4 Domänen bewertet: die Gesamtbeurteilung der Erkrankung durch den Patienten (*Patient Global Assessment of Disease*), die Rückenschmerzen, die Funktion (BASFI [*Bath Ankylosing Spondylitis Functioning Index*]) und die Entzündung (Mittelwert der Fragen 5 und 6 des BASDAI [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*]) in Woche 16. Das ASAS20-Ansprechen wurde definiert als eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheit auf einer Skala von 0-10 in mindestens 3 Domänen und keine Verschlechterung um $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheit in der verbleibenden Domäne. Das ASAS40-Ansprechen wurde definiert als eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um $\geq 40\%$ und ≥ 2 Einheiten auf einer Skala von 0-10 in mindestens 3 Domänen und keine Verschlechterung in der verbleibenden Domäne. Das ASAS 5/6-Ansprechen beinhaltet 6 Domänen: die 4 Domänen des ASAS20- und ASAS40-Ansprechens sowie zusätzlich die Domänen hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) und Beweglichkeit der Wirbelsäule, insbesondere die seitliche Wirbelsäulenflexion (eine Komponente vom BASMI [*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*])). Das ASAS-5/6-Ansprechen ist definiert als eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um $\geq 20\%$ in mindestens 5 Domänen (37).

a: n gibt die Anzahl an Patienten an, die den jeweiligen Ansprechkriterien entsprechen; N gibt die Anzahl an Patienten an, die randomisiert worden sind und das Prüfpräparat mindestens einmal erhalten haben.

b: Normal-Approximation

c: Das ASAS20-Ansprechen ist definiert als eine Verbesserung um $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheit in mindestens 3 Domänen auf einer Skala von 0-10 und keine Verschlechterung um $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheit der verbliebenen Domäne.

d: Das ASAS40-Ansprechen ist definiert als eine Verbesserung um $\geq 40\%$ und ≥ 2 Einheit in mindestens 3 Domänen auf einer Skala von 0-10 und keine Verschlechterung in der verbliebenen Domäne.

e: Das ASAS-5/6-Ansprechen ist definiert als 20 %-ige Verbesserung (Abnahme) gegenüber dem Ausgangswert in mindestens 5 Domänen.

Quelle: Klinischer Studienbericht (18)

ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis international Society*; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-32 gibt einen Überblick zu den Sicherheitsdaten der klinischen Prüfung A3921120. Die Sicherheitsdaten wurden sowohl für den Zeitraum der Doppelblind-Phase bis Woche 16 als auch während der *Open-Label*-Phase bis Woche 48 erhoben. Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in der Doppelblind-Phase bis Woche 16 mit Tofacitinib bei 54,9 % der Patienten und mit Placebo bei 51,5 % der Patienten auf. Dabei handelte es sich im Tofacitinib-Arm überwiegend bzw. im Placebo-Arm ausschließlich um nicht-schwere UE. Schwerwiegende UE wurden bei 1,5 % der Patienten mit Tofacitinib und bei keinem der Patienten mit Placebo berichtet. Die klinische Prüfung wurde bis Woche 16 von keinem Patienten aufgrund von UE abgebrochen.

Bis Woche 48 traten UE in der Tofacitinib-Gruppe bei 77,4 % der Patienten auf, bei den Patienten aus der Placebo-Gruppe, die ab Woche 17 ebenfalls mit Tofacitinib behandelt wurden, bei 68,4 %. Die UE waren zumeist mild oder moderat. Bis Woche 48 brach ein Patient der Tofacitinib-Gruppe die klinische Prüfung aufgrund von UE ab (19).

Tabelle 4-32: Sicherheit von Tofacitinib in der klinischen Prüfung A3921120

Endpunkt	bis Woche 16 ^a		bis Woche 48 ^b	
	Tofacitinib	Placebo	Tofacitinib	Placebo → Tofacitinib
Unerwünschte Ereignisse (UE)				
Anzahl (Anteil) Patienten mit:	n/N (%):	n/N (%):	n/N (%):	n/N (%):
UE	73/133 (54,9)	70/136 (51,5)	103/133 (77,4)	93/136 (68,4)
schwerwiegenden UE	2/133 (1,5)	0/136	7/133 (5,3)	2/136 (1,5)
schweren UE	2/133 (1,5)	0/136	6/133 (4,5)	0/136
Studienabbruch aufgrund von UE	0/133	0/136	1/133 (0,8)	0/136
Abbruch Studienmedikation aufgrund von UE	3/133 (2,3)	1/136 (0,7)	8/133 (6,0)	3/136 (2,2)
Dosisreduktion oder zeitweisem Abbruch aufgrund von UE	9/133 (6,8)	5/136 (3,7)	18/133 (13,5)	13/136 (9,6)

a: alle Daten, die seit der ersten Dosis des Prüfpräparats und bis einschließlich Woche 16 erhoben wurden.

b: alle Daten, die seit der ersten Dosis des Prüfpräparats und bis zum Ende der klinischen Prüfung einschließlich der Nachbeobachtung erhoben wurden.

Patienten wurden nur einmal pro Behandlung in jeder Zeile gezählt.

Schwerwiegende 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) 23.0 wurde angewendet.

Quelle: Klinischer Studienbericht (19)

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

Bei der Darstellung der Sicherheitsdaten wurden alle Probanden berücksichtigt, die randomisiert worden sind und mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der klinischen Prüfung A3921120, dass Symptome der AS mit Tofacitinib wirksam behandelt werden können und ein Ansprechen rasch erreicht werden kann (18). Tofacitinib erwies sich als sicher und gut verträglich; es traten keine neuen Sicherheitssignale auf (19). Im Gegensatz zu biologischen Therapien (21) ist bei Tofacitinib zu erwarten, dass es als synthetisches „*small molecule*“ keine Immunogenität und somit keinen sekundären Wirkverlust verursacht (22).

Gesamtschau

Die Bedeutung von Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigt sich insbesondere anhand des rasch eintretenden Ansprechens, der Abmilderung der Krankheitsaktivität, 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 der Erweiterung des Therapiespektrums. Zusammenfassend stellt Tofacitinib daher eine Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, mit der ein relevanter therapeutischer Bedarf für erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle 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 4-33: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naive Patienten mit AS).	Zusatznutzen nicht belegt
Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (bDMARD-erfahrene Patienten mit AS).	Zusatznutzen nicht belegt
bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>)	

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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). 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 2006²⁰) 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 2006²¹) 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:

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ 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, Studienregister-einträge), 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 November 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-096 - Tofacitinib zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, 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 B6, 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: 08.11.2021].
4. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. Langfassung zur S3-Leitlinie: Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Version 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf. [Zugriff am: 23.02.2021].
5. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. Bone research. 2019;7:22.
6. Rudwaleit M. Spondyloarthritiden. Der Internist. 2017;58(7):687-701.
7. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Annals of the rheumatic diseases. 2002;61(suppl 3):iii8.

8. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):770-6.
9. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
10. Rehart S, Kerschbaumer F, Braun J, Sieper J. Moderne Behandlung des Morbus Bechterew. *Der Orthopäde*. 2007;36(10):963-72; quiz 73-4.
11. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2006;78:4-11.
12. Strand V, Singh JA. Patient Burden of Axial Spondyloarthritis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2017;23(7):383-91.
13. Deodhar A, Strand V, Conaghan PG, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, et al. Unmet needs in ankylosing spondylitis patients receiving tumour necrosis factor inhibitor therapy; results from a large multinational real-world study. *BMC rheumatology*. 2020;4:19.
14. Kerrigan SA, McInnes IB. JAK Inhibitors in Rheumatology: Implications for Paediatric Syndromes? *Current rheumatology reports*. 2018;20(12):83-.
15. Turner RM, Park BK, Pirmohamed M. Parsing interindividual drug variability: an emerging role for systems pharmacology. *Wiley interdisciplinary reviews Systems biology and medicine*. 2015;7(4):221-41.
16. Alawadhi A, Alawneh K, Alzahrani ZA. The effect of neutralizing antibodies on the sustainable efficacy of biologic therapies: what's in it for African and Middle Eastern rheumatologists. *Clinical rheumatology*. 2012;31(9):1281-7.
17. Cox D, Mohr DC. Managing difficulties with adherence to injectable medications due to blood, injection, and injury phobia and self-injection anxiety. *American Journal of Drug Delivery*. 2003;1(3):215–21.
18. Pfizer Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Efficacy and Safety of Tofacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis (AS). Final Clinical Study Report. Protocol A3921120 - Week 16 Analysis. 2020.
19. Pfizer Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Efficacy and Safety of Tofacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis (AS). Final Clinical Study Report. Protocol A3921120 - Week 48 Analysis. 2020.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7241/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.10.2021].
21. Doeleman MJH, van Maarseveen EM, Swart JF. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2019;58(10):1839-49.
22. 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.
23. 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: 08.11.2021].

24. 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: 08.11.2021].

25. 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: 08.11.2021].

26. 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: 08.11.2021].

27. 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].

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre). 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/741/>. [Zugriff am: 28.10.2021].

29. 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. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-5.

30. 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: 16.10.2020].

31. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. Clinical and experimental rheumatology. 2002;20(6 Suppl 28):S16-22.

32. Cakar E, Taskaynatan MA, Dincer U, Kiralp MZ, Durmus O, Ozgül A. Work disability in ankylosing spondylitis: differences among working and work-disabled patients. Clinical rheumatology. 2009;28(11):1309-14.

33. Nikiphorou E, Ramiro S. Work Disability in Axial Spondyloarthritis. Current rheumatology reports. 2020;22(9):55.

34. Webers C, Ramiro S, Landewé R, van der Heijde D, van den Bosch F, Dougados M, et al. Sick leave and its predictors in ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. RMD open. 2018;4(2):e000766.

35. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(6):1016-23.
36. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(8):1004-13.
37. Pfizer Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Efficacy and Safety of Tofacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis (AS). Clinical Study Report Synopsis. 2020.

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 ²²] – 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

²² 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 4-34: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	01.11.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (29) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Cochrane-Filter für randomisierte Studien (30) – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	spondylitis, ankylosing[mh]	15.451
2	spondylarthropathies[mh]	25.828
3	ankyl*[tiab]	23.250
4	spondyl*[tiab]	43.669
5	bechterew*[tiab]	587
6	"marie stru*" [tiab]	38
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	61.409
8	tofacitinib [tiab]	1.818
9	tasocitinib [tiab]	16
10	"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
11	xeljanz [tiab]	39
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1.894
13	randomized controlled trial [pt] OR randomized [tiab] OR randomised [tiab] OR placebo [tiab]	970.302
14	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])	1.382.484
15	#7 AND #12 AND #13 AND #14	49

Tabelle 4-35: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – RCT

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	01.11.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (29) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'ankylosing spondylitis'/exp	31.029
2	spondyloarthropathy/exp	30.714
3	ankyl*:ti,ab,kw	34.859
4	spondyl*:ti,ab,kw	65.785
5	bechterew*:ti,ab,kw	763
6	marie stru*:ti,ab,kw	25.962
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	125.203
8	tofacitinib:ti,ab,kw	3.925
9	tasocitinib:ti,ab,kw	45
10	'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
11	xeljanz:ti,ab,kw	52
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	4.081
13	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.990.101
14	#7 AND #12 AND #13	186

Tabelle 4-36: 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	01.11.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	719
2	MeSH descriptor: [Spondylarthropathies] explode all trees	1.256
3	ankyl*:ti,ab,kw	2.555
4	spondyl*:ti,ab,kw	4.986
5	bechterew*:ti,ab,kw	14
6	marie stru*:ti,ab,kw	134
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5.791
8	tofacitinib:ti,ab,kw	885
9	tasocitinib:ti,ab,kw	21
10	('cp-690550' OR 'cp690550' OR 'cp 690550' OR 'cp-690,550' OR 'cp 690 550' OR 'cp-690 550'):ti,ab,kw	158
11	xeljanz:ti,ab,kw	19
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	921
13	#7 AND #12	56
14	#13 in „Trials“	56

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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/advanced
Datum der Suche	01.11.2021
Suchstrategie	Spondylitis OR spondylarthropathies OR Bechterew Disease [CONDITION] tofacitinib OR tasocitinib OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550 [OTHER TERMS]
Treffer	17

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.11.2021
Suchstrategie	(tofacitinib OR tasocitinib OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550) AND spondyl*
Treffer	8

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO) (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	01.11.2021
Suchstrategie	(tofacitinib OR tasocitinib OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550) AND spondyl*
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	clinicaltrials.gov. Dose-Ranging Study Of Tofacitinib In Adults With Active Ankylosing Spondylitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01786668 . 2013.	A6
2	clinicaltrials.gov. Risk of Tuberculous and Other Infections in Patients of Spondyloarthritis Treated With Tofacitinib in Bangladesh. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03504072 . 2018.	A7
3	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (AS). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03502616 . 2018.	A6
4	clinicaltrials.gov. COVID-19 VaccinE Response in Rheumatology Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05080218 . 2021.	A1
5	Khoo JK, Barnes H, Key S, Glaspole IN, Östör AJ. Pulmonary adverse events of small molecule JAK inhibitors in autoimmune disease: Systematic review and meta-analysis. <i>Rheumatology (United Kingdom)</i> . 2020;59(9):2217-25.	A6
6	Lee YH, Song GG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Zeitschrift für Rheumatologie</i> . 2020.	A6
7	Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Gastroenterology</i> . 2020;158(6):1554-73.e12.	A6
8	Ungprasert P, Erwin PJ, Koster MJ. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. <i>Clinical rheumatology</i> . 2017;36(7):1569-77.	A6

Teilpopulation 2

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	clinicaltrials.gov. Dose-Ranging Study Of Tofacitinib In Adults With Active Ankylosing Spondylitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01786668 . 2013.	A6
2	clinicaltrials.gov. Risk of Tuberculous and Other Infections in Patients of Spondyloarthritis Treated With Tofacitinib in Bangladesh. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03504072 . 2018.	A7
3	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (AS). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03502616 . 2018.	A6
4	clinicaltrials.gov. COVID-19 VaccinE Response in Rheumatology Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05080218 . 2021.	A1
5	Khoo JK, Barnes H, Key S, Glaspole IN, Östör AJ. Pulmonary adverse events of small molecule JAK inhibitors in autoimmune disease: Systematic review and meta-analysis. <i>Rheumatology (United Kingdom)</i> . 2020;59(9):2217-25.	A6
6	Lee YH, Song GG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Zeitschrift für Rheumatologie</i> . 2020.	A6
7	Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Gastroenterology</i> . 2020;158(6):1554-73.e12.	A6
8	Ungrprasert P, Erwin PJ, Koster MJ. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. <i>Clinical rheumatology</i> . 2017;36(7):1569-77.	A6

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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 Registereinträge 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	17
EU-CTR	8; davon Dubletten: 6
ICTRP	7; davon Dubletten: 7
Gesamt	32; um Dubletten bereinigt: 19

Teilpopulation 1

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT01519089	A Long Term Study To Evaluate The Safety, Tolerability And Efficacy Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Plaque Psoriasis And/Or Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519089	A1
2	NCT01786668	Dose-Ranging Study Of Tofacitinib In Adults With Active Ankylosing Spondylitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786668	A6
3	NCT01877668	Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis: Comparator Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877668	A1
4	NCT01882439	Tofacitinib In Psoriatic Arthritis Subjects With Inadequate Response to TNF Inhibitors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882439	A1
5	NCT01976364	Open-Label Extension Study Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976364	A1
6	NCT02984020	Korean Post-marketing Surveillance for Xeljanz https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984020	A5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
7	NCT03486457	Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Chinese Subjects With Active Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486457	A1
8	NCT03502616	Efficacy and Safety of Tofacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (AS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502616	A6
9	NCT03504072	Risk of Tuberculous and Other Infections in Patients of Spondyloarthritis Treated With Tofacitinib in Bangladesh https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504072	A7
10	NCT03736161	Safety and Efficacy of Tofacitinib vs Methotrexate in the Treatment of Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736161	A1
11	NCT03738956	Safety and Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of NSAID Refractory Axial Spondyloarthritis:A Clinical Trial https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738956	A5
12	NCT04062695	Tofacitinib for Reduction of Spinal Inflammation in Patients With Psoriatic Arthritis Presenting With Axial Involvement https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062695	A1
13	NCT04369651	Socio-economic Determinants for Acceptance and Choice of Biological Treatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04369651	A5
14	NCT04517669	Effectiveness of Treatment With Tofacitinib in Patients With Psoriatic Arthritis in Routine Clinical Practice https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04517669	A1
15	NCT04610476	Impact of Tapering Immunosuppressants on Maintaining Minimal Disease Activity in Adult Subjects With Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04610476	A1
16	NCT04876781	Korean Post-marketing Surveillance for Xeljanz XR (XRPMS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04876781	A5
17	NCT05080218	COVID-19 Vaccine Response in Rheumatology Patients (COVER) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05080218	A1
EU-CTR			
18	2017-002018-29	Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of tofacitinib for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) with active systemic features in children and adolescent subjects https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002018-29	A1
19	2020-001357-52	Randomized, Controlled, Double-blind Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Chemoprophylaxis With Hydroxychloroquine in Patients Under Biological Treatment and / or JAK Inhibitors in the Prevention of SARS-CoV-2 Infection https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001357-52	A1
ICTRP			
Keine weiteren Studien			

Teilpopulation 2

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT01519089	A Long Term Study To Evaluate The Safety, Tolerability And Efficacy Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Plaque Psoriasis And/Or Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519089	A1
2	NCT01786668	Dose-Ranging Study Of Tofacitinib In Adults With Active Ankylosing Spondylitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786668	A6
3	NCT01877668	Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis: Comparator Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877668	A1
4	NCT01882439	Tofacitinib In Psoriatic Arthritis Subjects With Inadequate Response to TNF Inhibitors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882439	A1
5	NCT01976364	Open-Label Extension Study Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976364	A1
6	NCT02984020	Korean Post-marketing Surveillance for Xeljanz https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984020	A5
7	NCT03486457	Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Chinese Subjects With Active Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486457	A1
8	NCT03502616	Efficacy and Safety of Tofacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (AS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502616	A6
9	NCT03504072	Risk of Tuberculous and Other Infections in Patients of Spondyloarthritis Treated With Tofacitinib in Bangladesh https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504072	A7
10	NCT03736161	Safety and Efficacy of Tofacitinib vs Methotrexate in the Treatment of Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736161	A1
11	NCT03738956	Safety and Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of NSAID Refractory Axial Spondyloarthritis:A Clinical Trial https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738956	A5
12	NCT04062695	Tofacitinib for Reduction of Spinal Inflammation in Patients With Psoriatic Arthritis Presenting With Axial Involvement https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062695	A1
13	NCT04369651	Socio-economic Determinants for Acceptance and Choice of Biological Treatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04369651	A5
14	NCT04517669	Effectiveness of Treatment With Tofacitinib in Patients With Psoriatic Arthritis in Routine Clinical Practice https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04517669	A1

#	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15	NCT04610476	Impact of Tapering Immunosuppressants on Maintaining Minimal Disease Activity in Adult Subjects With Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04610476	A1
16	NCT04876781	Korean Post-marketing Surveillance for Xeljanz XR (XRPMS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04876781	A5
17	NCT05080218	COVID-19 VaccinE Response in Rheumatology Patients (COVER) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05080218	A1
EU-CTR			
18	2017-002018-29	Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of tofacitinib for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) with active systemic features in children and adolescent subjects https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002018-29	A1
19	2020-001357-52	Randomized, Controlled, Double-blind Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Chemoprophylaxis With Hydroxychloroquine in Patients Under Biological Treatment and / or JAK Inhibitors in the Prevention of SARS-CoV-2 Infection https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001357-52	A1
ICTRP			
Keine weiteren Studien			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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 4-37 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 4-37 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-37 (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 4-38 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere 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 Patientenzahlen 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:
