



IQWiG-Berichte – Nr. 1247

**Tofacitinib  
(rheumatoide Arthritis) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  
(neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-115  
Version: 1.0  
Stand: 29.11.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Tofacitinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

31.08.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-115

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Selver Altin
- Nadia Abu Rajab
- Catharina Brockhaus
- Deborah Ingenhag-Reister
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Sonja Schiller
- Dorothea Sow

### **Schlagwörter**

Tofacitinib, Arthritis - Rheumatoide, Nutzenbewertung, NCT00853385, NCT02187055, NCT02092467

### **Keywords**

Tofacitinib, Arthritis - Rheumatoid, Benefit Assessment, NCT00853385, NCT02187055, NCT02092467

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>12</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>19</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>22</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	23
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	23
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>30</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	31
3.2.2 Verbrauch .....	31
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	32
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	32
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	33
3.2.6 Versorgungsanteile .....	34
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>35</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>35</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>35</b>

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	37
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	38
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	41
5	Literatur .....	44
Anhang A	Suchstrategien.....	50
Anhang B	Ergänzende Darstellung der Studie ORAL SURVEILLANCE.....	51
B.1	Studiencharakterisierung.....	51
B.2	Charakterisierung der Intervention.....	53
B.3	Patientencharakterisierung.....	54
B.4	Angaben zum Studienverlauf.....	55
B.5	Studienergebnisse.....	56
B.6	Kaplan Meier Kurven.....	60
B.6.1	Gesamtmortalität .....	60
B.6.2	Nebenwirkungen .....	61
Anhang C	Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY .....	66

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib .....	5
Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib .....	11
Tabelle 5: Vom pU vorgelegte Evidenz – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX .....	13
Tabelle 6: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	20
Tabelle 7: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	36
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	37
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	38
Tabelle 10: Charakterisierung der Studie ORAL SURVEILLANCE – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX .....	51
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX .....	53
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX .....	54
Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX .....	55
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX .....	56
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX .....	58
Tabelle 16: Charakterisierung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX .....	66

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	24
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020 .....	60
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020 .....	61
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020 .....	61
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Malignome (ausgenommen NMSC); Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020.....	62
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MACE; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020 .....	62
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020 .....	63
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020 .....	63
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Hirninfarkt; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020 .....	64
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE); Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020 .....	64
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE); Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020 .....	65

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American-College-of-Rheumatology
bDMARD	Biologic DMARD (biotechnologisch hergestelltes DMARD)
BID	2-mal täglich
csDMARD	Conventional synthetic DMARD (konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD)
DAS	Disease Activity Score
DAS28	DAS basierend auf 28 Gelenken
DMARD	Disease-modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major adverse cardiovascular Events (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis)
NMSC	Non-Melanoma skin Cancer (nicht melanozytärer Hautkrebs)
MTX	Methotrexat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor
tsDMARD	Targeted synthetic DMARD (zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD)
UE	unerwünschtes Ereignis



## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 26.04.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses aus. Entsprechend hat der pU zum 30.04.2018 erneut ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieser Nutzenbewertung lagen Ergebnisse der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zugrunde (siehe Dossierbewertung A18-28 [1]). Der G-BA hat am 18.03.2021 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse unter Einbezug der Studie ORAL SURVEILLANCE veranlasst [2]. Für die Neubewertung soll die gesamte vorhandene Evidenz zu Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis berücksichtigt werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [3]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [4]).

Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 26.04.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses aus. Entsprechend hat der pU zum 30.04.2018 erneut ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der G-BA hat am 18.03.2021 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2021 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis		
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>b</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs <sup>c</sup> , inklusive Methotrexat [MTX]) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs <sup>c</sup> , sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist <sup>d</sup>	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. ungünstigen Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>bDMARDs: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

## **Studienpool**

Der pU betrachtet die Studien ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY und ORAL SURVEILLANCE, die er alle der Fragestellung 2 zuordnet. Für die Fragestellungen 1 und 3 legt der pU keine Daten vor. Die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind bereits aus den Nutzenbewertungen A17-18 und A18-28 bekannt und wurden für die Bewertung herangezogen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib zieht der pU nur die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY heran. Die Studie ORAL SURVEILLANCE stuft der pU als nicht relevant ein.

In Übereinstimmung mit dem pU wird die Studie ORAL SURVEILLANCE als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung erachtet. Die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind zwar relevant, jedoch liegen keine geeigneten Auswertungen vor. Dies resultiert daraus, dass sich die Zulassung von Tofacitinib im Vergleich zu den vorangegangenen Bewertungen A17-18 und A18-28 geändert hat und der pU keine Auswertungen für die relevante Population vorlegt. Beide Aspekte werden nachfolgend erläutert.

### ***Studie ORAL SURVEILLANCE ist nicht relevant***

Die Studie ORAL SURVEILLANCE ist eine RCT in der Tofacitinib in 2 verschiedenen Dosierungen (5 mg oder 10 mg 2-mal täglich [BID]) in Kombination mit MTX gegenüber den Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi) Adalimumab oder Etanercept jeweils in Kombination mit MTX bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf MTX verglichen wurde. Anlass der Studie waren Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Tofacitinib nach der Zulassung. In die Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten  $\geq 50$  Jahre und mit mindestens 1 kardiovaskulären Risikofaktor eingeschlossen.

Ko-primäre Endpunkte der Studie ORAL SURVEILLANCE sind schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen (ausgenommen nicht melanozytärer Hautkrebs [NMSC]). Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

In der Studie wurde das Nichtunterlegenheitskriterium für den primären Vergleich der kombinierten Tofacitinib-Arme mit dem TNFi-Arm in Bezug auf MACE und maligne Erkrankungen (ausgenommen NMSC) nicht erfüllt. Infolgedessen wurde die Zulassung von Tofacitinib eingeschränkt, sodass Patientinnen und Patienten  $> 65$  Jahre, Patientinnen und Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und Patientinnen und Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandelter NMSC), nur dann mit Tofacitinib behandelt werden sollen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Da in die Studie ORAL SURVEILLANCE ausschließlich Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 kardiovaskulären Risikofaktor eingeschlossen wurden, trifft diese Behandlungseinschränkung auf alle Patientinnen und Patienten der Studie zu. Bei der eingeschlossenen Patientenpopulation handelt es sich mehrheitlich um Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist. Für diese Patientenpopulation stellen prinzipiell alle Wirkstoffe, die der G-BA für die Fragestellung 2 als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat, geeignete Behandlungsalternativen dar. Dies umfasst u. a. auch die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept (die im Komparatorarm der Studie ORAL SURVEILLANCE verabreicht wurden), für die eine Zulassungsbeschränkung analog zu Tofacitinib nicht besteht und die somit beispielhaft geeignete Behandlungsalternativen darstellen. Für die Patientinnen und Patienten in der Studie ORAL SURVEILLANCE stellt damit Tofacitinib gemäß aktueller Zulassung keine adäquate Behandlung mehr dar. Die Studie ORAL SURVEILLANCE ist deswegen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib geeignet.

### ***Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY***

Die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind bereits aus der Erstbewertung von Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (Dossierbewertung A17-18) und der erneuten Bewertung nach Fristablauf (Dossierbewertung A18-28) bekannt und wurden für die Bewertung herangezogen.

Beide Studien sind RCTs zum Vergleich von Tofacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, in denen jeweils erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben, eingeschlossen wurden.

### ***Vom pU vorgelegte Populationen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib geeignet***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib zieht der pU die beiden Gesamtpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY heran. Zudem legt der pU in Modul 4 A ergänzende Auswertungen zu den beiden Studien für das Patientenkollektiv mit mindestens 1 kardiovaskulären Risikofaktor und  $\geq 50$  Jahre vor. Der pU macht keine konkreten Angaben zur Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren. Es wird angenommen, dass die Definition den Einschlusskriterien der Studie ORAL SURVEILLANCE entspricht. Diese Teilpopulation umfasst gemäß Angaben des pU in Modul 4 A zur Charakterisierung dieses Patientenkollektivs insgesamt 157 (39,5 %) Patientinnen und Patienten aus der Studie ORAL STANDARD und 254 (33,3 %) Patientinnen und Patienten aus der Studie ORAL STRATEGY. Folglich sind in der Gesamtpopulation beider Studien zu einem relevanten Anteil Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die gemäß aktueller Zulassung die Behandlung mit Tofacitinib nicht angezeigt ist, da geeignete Behandlungsalternativen

(gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zur Verfügung stehen (siehe die Ausführungen zur Studie ORAL SURVEILLANCE).

Der pU hat in seinem Dossier keine Teilpopulationen der Studie ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY gebildet, die der aktuellen Zulassung entsprechen. In Anhang 4 G von Modul 4 A finden sich Subgruppenanalysen getrennt nach der Kombination der Merkmale kardiovaskulärer Risikofaktor und Alter ( $\geq 1$  kardiovaskulärer Risikofaktor und  $\geq 50$  Jahre [Teilpopulation CV-Subset] vs. andere [Teilpopulation Other]). Die Teilpopulation CV-Subset entspricht dem im Abschnitt zuvor genannten Patientenkollektiv, das der pU ergänzend vorlegt. Die Teilpopulation Other umfasst alle übrigen Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY. Auch für die jeweiligen Teilpopulationen Other gilt jedoch, dass sie noch zu einem relevanten Anteil Patientinnen und Patienten umfassen, die gemäß aktueller Zulassung nur dann mit Tofacitinib behandelt werden sollen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind somit weder die Auswertungen zu der Gesamtpopulation noch zu der Teilpopulation Other zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib geeignet.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen für die Fragestellungen 1 und 3 keine Daten und für die Fragestellung 2 keine geeigneten Auswertungen vor. Daraus ergibt sich für alle 3 Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tofacitinib.



Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis			
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>b</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs <sup>c</sup> , inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs <sup>c</sup> , sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist <sup>d</sup>	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. ungünstigen Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>bDMARDs: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.2 Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis		
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>b</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs <sup>c</sup> , inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs <sup>c</sup> , sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist <sup>d</sup>	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. ungünstigen Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>bDMARDs: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tofacitinib (Stand zum 28.07.2021)
- bibliografische Recherche zu Tofacitinib (letzte Suche am 28.06.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tofacitinib (letzte Suche am 28.06.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tofacitinib (letzte Suche am 05.07.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (letzte Suche am 15.09.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Der pU identifiziert die Studien ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY, ORAL SURVEILLANCE und die Studie Xeljanz2014. Der pU gibt an, die Studie Xeljanz2014 nicht weiter zu betrachten, da keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in einer im Rahmen der Nutzenbewertung akzeptierten Operationalisierung vorliegen.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine weiteren potenziell relevanten Studien identifiziert. Für die Studie Xeljanz2014 (mit 50 Patientinnen und Patienten) lässt sich anhand der Publikation Nakamura et al. [5] nicht ableiten, inwiefern in dieser Studie Patientinnen und Patienten für die vorliegenden Fragestellungen eingeschlossen wurden, da nur begrenzte Informationen zur Charakterisierung der Studienpopulation vorliegen. Die Daten aus der Publikation Nakamura et al. sind deshalb im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht verwertbar. Zur Relevanz der Studien ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY und ORAL SURVEILLANCE für die vorliegende Nutzenbewertung siehe die nachfolgenden Abschnitte.

### Vom pU vorgelegte Evidenz

Tabelle 5: Vom pU vorgelegte Evidenz – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
A3921064 (ORAL STANDARD <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [6]	ja [7,8]	ja [9-17]
A3921187 (ORAL STRATEGY <sup>d</sup> )	nein	ja	nein	ja [18]	ja [19-21]	ja [16,17,22-24]
A3921133 (ORAL SURVEILLANCE <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [25]	ja [26-28]	ja [16,17]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen  
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer;  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor

Der pU betrachtet die Studien ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY und ORAL SURVEILLANCE (siehe Tabelle 5), die er alle der Fragestellung 2 (vom pU Teilpopulation B genannt) zuordnet. Für die Fragestellungen 1 und 3 legt der pU keine Daten vor. Die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind bereits aus den Nutzenbewertungen A17-18 [29] und A18-28 [1] bekannt und wurden für die Bewertung herangezogen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib zieht der pU nur die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY heran. Die Studie ORAL SURVEILLANCE stuft der pU als nicht relevant ein und stellt die Ergebnisse in Modul 4 A deshalb lediglich ergänzend dar.

In Übereinstimmung mit dem pU wird die Studie ORAL SURVEILLANCE als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung erachtet. Die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind zwar relevant, jedoch liegen keine geeigneten Auswertungen vor. Dies resultiert daraus, dass sich die Zulassung von Tofacitinib im Vergleich zu den vorangegangenen Bewertungen A17-18 und A18-28 geändert hat und der pU keine Auswertungen für die relevante Population vorlegt. Beide Aspekte werden nachfolgend erläutert.

### ***Studie ORAL SURVEILLANCE***

Die Studie ORAL SURVEILLANCE ist eine randomisierte, offene und multizentrische Studie, in der Tofacitinib in 2 verschiedenen Dosierungen (5 mg oder 10 mg 2-mal täglich [BID]) in Kombination mit MTX (im Folgenden als Tofacitinib + MTX bezeichnet) gegenüber den Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi) Adalimumab oder Etanercept jeweils in Kombination mit MTX (im Folgenden als TNFi + MTX bezeichnet) verglichen wurde.

Anlass der Studie waren Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Tofacitinib nach der Zulassung. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten  $\geq 50$  Jahre und mit einer mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf eine vorherige Behandlung mit MTX ansprachen. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 1 der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen:

- aktives Rauchen
- Hypertonie
- High Density Lipoprotein (HDL)  $< 40$  mg/dl
- Diabetes mellitus
- Familienanamnese einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (dokumentierte klinische KHK oder plötzlicher Tod eines männlichen Verwandten 1. Grades  $< 55$  Jahre oder eines weiblichen Verwandten 1. Grades  $< 65$  Jahre)
- Rheumatoide Arthritis-assoziierte extraartikuläre Erkrankungen (z. B. Knötchen, Sjögren-Syndrom, Anämie bei chronischer Erkrankung, pulmonale Manifestationen)
- Vorgeschichte einer KHK (einschließlich Vorgeschichte von Revaskularisierungsverfahren, koronarer Bypass-Transplantation, Myokardinfarkt, Herzstillstand, instabiler Angina Pectoris und akutem Koronarsyndrom)

Insgesamt wurden in die Studie ORAL SURVEILLANCE 4372 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 1:1:1 entweder einer Behandlung mit 5 mg BID Tofacitinib + MTX (N = 1457), 10 mg BID Tofacitinib + MTX (N = 1457) oder TNFi + MTX (N = 1458) randomisiert zugeteilt wurden. Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich die Studienarme 5 mg BID Tofacitinib + MTX und TNFi + MTX betrachtet, sodass sich die nachfolgende Beschreibung nur auf diese Studienarme bezieht.

Die Behandlung mit Tofacitinib und Adalimumab bzw. Etanercept erfolgte in der Studie ORAL SURVEILLANCE weitgehend gemäß den Dosierungsanweisungen der jeweiligen Fachinformation [30-32]. Alle Patientinnen und Patienten erhielten begleitend eine MTX-Therapie.

Die Behandlung sollte so lange erfolgen bis  $\geq 1500$  Patientinnen und Patienten  $\geq 3$  Jahre beobachtet wurden und mindestens 103 schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre

Ereignisse (MACE) und 138 maligne Erkrankungen (ausgenommen nicht melanozytärer Hautkrebs [NMSC]) aufgetreten sind. Der finale Datenschnitt erfolgte am 22.07.2020.

Ko-primäre Endpunkte der Studie ORAL SURVEILLANCE sind MACE und maligne Erkrankungen (ausgenommen NMSC). Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden Angaben zur Studie ORAL SURVEILLANCE ergänzend in Anhang B dargestellt.

#### *Studie ORAL SURVEILLANCE für Nutzenbewertung nicht relevant*

In der Studie ORAL SURVEILLANCE wurde das Nichtunterlegenheitskriterium für den primären Vergleich der kombinierten Tofacitinib-Arme mit dem TNFi-Arm nicht erfüllt, da die Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls (KI) für das Hazard Ratio (HR) das vorab festgelegte Nichtunterlegenheitskriterium von 1,8 für MACE und maligne Erkrankungen (ausgenommen NMSC) überschritt (MACE: HR: 1,33; 95 %-KI: [0,91; 1,94]; maligne Erkrankungen außer NMSC: HR: 1,48; 95 %-KI: [1,04; 2,09]). Infolgedessen wurde die Zulassung von Tofacitinib eingeschränkt, sodass Patientinnen und Patienten > 65 Jahre, Patientinnen und Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und Patientinnen und Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandeltes NMSC), nur dann mit Tofacitinib behandelt werden sollen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen [30,33].

In die Studie ORAL SURVEILLANCE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens 1 kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen. Für diese Patientenpopulation käme gemäß der aktuellen Zulassung eine Behandlung mit Tofacitinib nur dann infrage, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Insgesamt wurden in die Studie ORAL SURVEILLANCE mehrheitlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist (ausgenommen ca. 10 %, die mit bDMARD bzw. tsDMARD vorbehandelt waren, siehe Tabelle 12 in Anhang B.3). Unabhängig von einer Vorbehandlung stellen aber für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten prinzipiell alle bzw. eine überwiegende Anzahl der Wirkstoffe, die der G-BA für die Fragestellung 2 als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat (siehe Tabelle 4), geeignete Behandlungsalternativen dar. Dies umfasst u. a. auch die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept (die im Komparatorarm der Studie ORAL SURVEILLANCE verabreicht wurden), für die eine Zulassungsbeschränkung analog zu Tofacitinib nicht besteht [31,32], und die somit beispielhaft geeignete Behandlungsalternativen darstellen. Für die Patientinnen und Patienten in der Studie ORAL SURVEILLANCE stellt damit Tofacitinib gemäß aktueller Zulassung keine adäquate Behandlung mehr dar. Die Studie ORAL SURVEILLANCE ist deswegen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib geeignet.

Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der die Studie ebenfalls nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Der pU gibt an, die Studie ORAL SURVEILLANCE aus Gründen der Transparenz in Modul 4 A ergänzend darzustellen.

### ***Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY***

Die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Beide Studien sind bereits aus der Erstbewertung von Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (Dossierbewertung A17-18 [29]) und der erneuten Bewertung nach Fristablauf (Dossierbewertung A18-28 [1]) bekannt und wurden für die Bewertung herangezogen.

Die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind randomisierte, doppelblinde und multizentrische Parallelgruppenstudien (siehe Anhang C, weitere Informationen zur Charakterisierung der Interventionen und der Studienpopulation finden sich in den vorangegangenen Dossierbewertungen). Eingeschlossen wurden jeweils erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben.

In die Studie ORAL STANDARD wurden insgesamt 717 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 4:4:1:1:4 auf die Arme 5 mg BID Tofacitinib + MTX (N = 204), 10 mg BID Tofacitinib + MTX (N = 201), Placebo + MTX (2 Placeboarme: N = 56 und N = 52) und Adalimumab + MTX (N = 204) randomisiert zugeteilt wurden.

In die Studie ORAL STRATEGY wurden insgesamt 1152 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1:1 auf die Arme 5 mg BID Tofacitinib (N = 386), 5 mg BID Tofacitinib + MTX (N = 378) und Adalimumab + MTX (N = 388) randomisiert zugeteilt wurden. Für die vorliegende Bewertung sind für beide Studien jeweils die Studienarme 5 mg BID Tofacitinib + MTX sowie Adalimumab + MTX relevant, sodass sich die nachfolgende Beschreibung nur auf diese beiden Studienarme bezieht.

Die geplante Behandlungszeit betrug für beide Studien jeweils 12 Monate. Beide Studien sind abgeschlossen.

Primäre Endpunkte der Studie ORAL STANDARD sind die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20) von Studienbeginn zu Monat 6, sowie der Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) zu Monat 3 und der Disease-Activity-Score-28-4 Erythrozytensedimentationsrate (DAS28-4 ESR) < 2,6 zu Monat 6. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs erhoben.

Primärer Endpunkt der Studie ORAL STRATEGY ist die Verbesserung der ACR-Kriterien um 50 % (ACR50) von Studienbeginn bis Monat 6. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs erhoben.



*Gesamtpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib geeignet*

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib zieht der pU die beiden Gesamtpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY heran. Dabei berücksichtigt der pU nicht, inwiefern in beiden Studien Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die gemäß aktueller Zulassung die Behandlung mit Tofacitinib nicht indiziert ist, sofern geeignete Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (vgl. Abschnitt zur Studie ORAL SURVEILLANCE).

Zudem legt der pU in Modul 4 A ergänzende Auswertungen zu den beiden Studien für das Patientenkollektiv mit mindestens 1 kardiovaskulären Risikofaktor und  $\geq 50$  Jahre vor. Der pU macht keine konkreten Angaben zur Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren. Es wird angenommen, dass die Definition den Einschlusskriterien der Studie ORAL SURVEILLANCE entspricht. Diese Teilpopulation umfasst gemäß Angaben des pU in Modul 4 A zur Charakterisierung dieses Patientenkollektivs insgesamt 157 (39,5 %) Patientinnen und Patienten aus der Studie ORAL STANDARD und 254 (33,3 %) Patientinnen und Patienten aus der Studie ORAL STRATEGY<sup>1</sup>. Folglich sind in der Gesamtpopulation beider Studien zu einem relevanten Anteil Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die gemäß aktueller Zulassung die Behandlung mit Tofacitinib nicht angezeigt ist, da geeignete Behandlungsalternativen (gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zur Verfügung stehen (siehe die Ausführungen zur Relevanz der Studie ORAL SURVEILLANCE). Somit sind die Auswertungen der Gesamtpopulationen der beiden Studien nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib geeignet.

*Keine geeigneten Teilpopulationen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib ausgewertet*

Der pU hat in seinem Dossier keine Teilpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY gebildet, die der aktuellen Zulassung entsprechen. In Anhang 4 G von Modul 4 A finden sich zwar Subgruppenanalysen getrennt nach der Kombination der Merkmale kardiovaskulärer Risikofaktor und Alter ( $\geq 1$  kardiovaskulärer Risikofaktor und  $\geq 50$  Jahre [Teilpopulation CV-Subset] vs. andere [Teilpopulation Other]). Die Teilpopulation CV-Subset entspricht dem im Abschnitt zuvor genannten Patientenkollektiv, das der pU ergänzend vorlegt. Die Teilpopulation Other umfasst alle übrigen Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulationen der Studien ORAL STANDARD (N=240 [60,5 %]) und ORAL STRATEGY (N=508 [66,7 %]). Diese Teilpopulation ist ebenfalls nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet, da sie dennoch in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten enthält, die gemäß aktueller Zulassung nur dann mit Tofacitinib behandelt werden sollen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Dies wird nachfolgend erläutert.

---

<sup>1</sup> Diese und nachfolgende Anteilswerte zur Gesamtpopulation beziehen sich auf die Population, für die der pU in Modul 4 A Charakteristika zu Studienbeginn darstellt (ORAL STANDARD: N = 198 vs. N = 199; ORAL STRATEGY: N = 376 vs. N = 386).

Für die Teilpopulation CV-Subset (Patientenkollektiv mit  $\geq 1$  kardiovaskulärer Risikofaktor und  $\geq 50$  Jahre) wird angenommen, dass der pU solche kardiovaskulären Risikofaktoren berücksichtigt hat, die sich in den Einschlusskriterien der Studie ORAL SURVEILLANCE wiederfinden. Davon umfasst sind aktuelles Zigarettenrauchen, Hypertonie, HDL  $< 40$  mg/dl, Diabetes mellitus, Familienanamnese einer KHK, Rheumatoide-Arthritis assoziierte extraartikuläre Erkrankungen und Vorgeschichte einer KHK. Die Einschränkungen der Fachinformation gehen aber über diese Kriterien hinaus. So soll Tofacitinib auch bei ehemaligen Raucherinnen und Rauchern, allen Patientinnen und Patienten  $> 65$  Jahren, unabhängig vom Alter allen Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Patientinnen und Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandelter NMSC) ebenfalls nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen [30].

Der pU hat keine Informationen für die Teilpopulation Other zur Verfügung gestellt, die eine Beurteilung ermöglicht, in welchem Umfang die genannten Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind. Gemäß Ausschlusskriterien der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sollten Patientinnen und Patienten mit einer aktuellen oder vorangegangenen malignen Erkrankung ausgenommen adäquat behandeltes bzw. entferntes nicht metastasierendes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ nicht eingeschlossen werden. Aus den vorliegenden Informationen ergibt sich beispielsweise, dass in den Gesamtpopulationen der Studie ORAL STANDARD insgesamt mindestens 147 Patientinnen und Patienten und der Studie ORAL STRATEGY insgesamt mindestens 194 Patientinnen und Patienten enthalten sind, die Raucher oder ehemalige Raucher sind. In den entsprechenden Subgruppenanalysen zu der Teilpopulation CV-Subset zeigt sich, dass 75 dieser 147 Patientinnen und Patienten aus der Studie ORAL STANDARD und 94 dieser 194 Patientinnen und Patienten aus der Studie ORAL STRATEGY in dieser Teilpopulation enthalten sind. Somit sind in der Teilpopulation Other bereits aufgrund dieses Kriteriums (Raucher oder ehemalige Raucher) mindestens 72 (30 %) Patientinnen und Patienten (ORAL STANDARD) bzw. 100 (20 %) Patientinnen und Patienten (ORAL STRATEGY) eingeschlossen, die gemäß aktueller Zulassung nicht mit Tofacitinib behandelt werden sollen. In welchem Umfang sich weitere Patientinnen und Patienten aufgrund der genannten Einschränkungen der Fachinformation nicht der relevanten Teilpopulation zuordnen lassen, kann aus den vorliegenden Informationen nicht abgeleitet werden. Es wäre dem pU aber möglich, entsprechende Teilpopulationen zu bilden.

Insgesamt ist nicht abzuschätzen, wie viele Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation Other enthalten sind, die gemäß Zulassung nicht mit Tofacitinib behandelt werden sollen. Dies umfasst mindestens 30 % der Patientinnen und Patienten bezogen auf die Studie ORAL STANDARD und mindestens 20 % der Patientinnen und Patienten bezogen auf die Studie ORAL STRATEGY. Die Teilpopulation Other ist somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib geeignet.

*bDMARD-vorbehandelte Patientinnen und Patienten entsprechen nicht der Fragestellung 2*

Hinzu kommt, dass bereits im Rahmen der Nutzenbewertung A18-28 darauf hingewiesen wurde, dass in den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind, die mit bDMARDs vorbehandelt sind [1]. Diese Patientinnen und Patienten sind nicht Teil der Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist). Insgesamt betrifft dies 34 (8,6 %) Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD und 64 (8,4 %) Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation der Studie ORAL STRATEGY [1]. Wie viele Personen davon jeweils in die Teilpopulation Other eingeschlossen wurden ist unklar.

### **Zusammenfassung**

Die Studie ORAL SURVEILLANCE ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da die Studienpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten mit  $\geq 1$  kardiovaskulären Risikofaktor umfasst. Für solche Patientinnen und Patienten ist die Behandlung mit Tofacitinib nur indiziert, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Die beiden Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind zwar relevant, für sie liegen jedoch keine geeigneten Auswertungen vor. Die in Modul 4 A vorliegenden Auswertungen zur Gesamtpopulation und zu der Teilpopulation Other sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib geeignet, da in beiden Populationen in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten enthalten sind, für die Tofacitinib nur indiziert ist, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

### **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen für die Fragestellungen 1 und 3 keine Daten und für die Fragestellung 2 keine geeigneten Auswertungen vor. Daraus ergibt sich für alle 3 Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, für die Fragestellungen 1 und 3 keine Daten und für die Fragestellung 2 keine geeigneten Auswertungen vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Tofacitinib für diese Patientinnen und Patienten jeweils nicht belegt.

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis			
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>b</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs <sup>c</sup> , inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs <sup>c</sup> , sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist <sup>d</sup>	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. ungünstigen Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>bDMARDs: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht für alle 3 Fragestellungen der des pU, der für die Fragestellung 2 zwar die Studienergebnisse für die Gesamtpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY heranzieht, basierend darauf den Zusatznutzen aber als nicht belegt ansieht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung der rheumatoiden Arthritis nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Tofacitinib [30]. Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für diese Zielpopulation 3 Fragestellungen:

- erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)
- erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2)
- erwachsene Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3)

Fragestellung 2 umfasst somit sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

---

<sup>2</sup> ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen

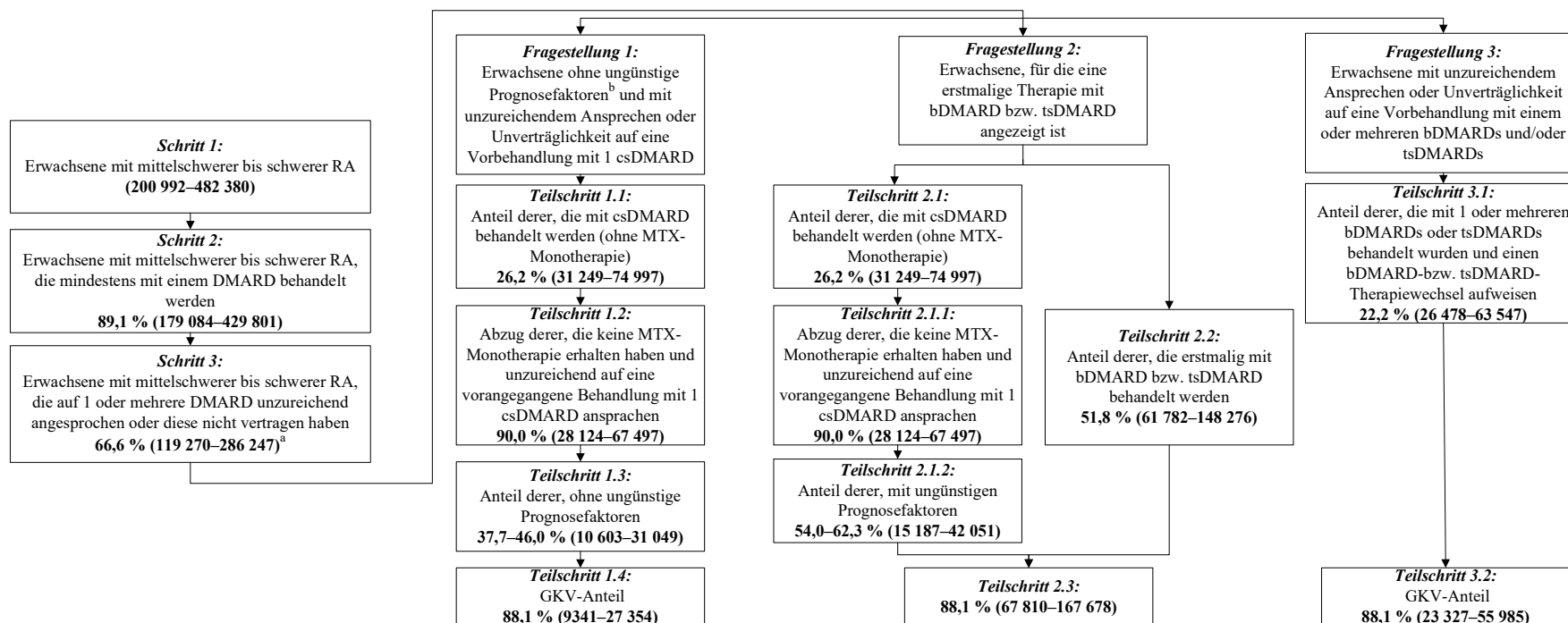
Abschnitt 4.4 der Fachinformation [30] ist weiterhin zu entnehmen, dass Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahre, Patientinnen und Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und Patientinnen und Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandelter NMSC) nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Zu der sich hieraus ergebenden Einschränkung der Zielpopulation in der realen Versorgung finden sich keine konkreten Angaben in Modul 3 A des Dossiers.

### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert, dass trotz der Fortschritte in der Therapie ein hoher medizinischer Bedarf an Therapieoptionen bestehe, die zielgerichtet in den zugrunde liegenden Pathomechanismus der rheumatoiden Arthritis eingreifen, die Krankheitsaktivität kontrollieren, mögliche Schübe und Organschädigungen reduzieren oder vermeiden und die Therapietreue erhöhen.

### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte her und überträgt diese im Anschluss auf die einzelnen Fragestellungen 1 bis 3. In Abbildung 1 wird das Vorgehen des pU zusammengefasst und nachfolgend beschrieben.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Zielpopulation von Tofacitinib ohne Berücksichtigung eines GKV-Anteils

b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; RA: rheumatoide Arthritis; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)



### **Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis**

Als Ausgangswert für seine Berechnungen ermittelt der pU die Anzahl der erwachsenen Gesamtbevölkerung in Deutschland. Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von 83 190 556 Personen (Stand 30.09.2020) [34] entnimmt der pU einen Anteil von 83,6 % Erwachsenen aus den Daten des statistischen Bundesamtes [35]. Auf diese Anzahl von 69 547 305 Erwachsenen überträgt er die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis, die er aus der Literatur mit 0,5 % bis 1,2 % ableitet [36,37]. Die Untergrenze basiert auf Angaben des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2015 [36], die Obergrenze entnimmt er dem Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland aus dem Jahr 2014 [37]. Es ergibt sich somit eine Prävalenz von 347 737 bis 834 568 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Der pU entnimmt einen Anteil von 57,8 % der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis aus der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums aus dem Jahr 2021 (Datenstand 2019) [38]. Die Kerndokumentation umfasst Daten von 4888 Patientinnen und Patienten aus zuletzt 12 teilnehmenden rheumatologischen Praxen bzw. Zentren (Stand 2019), bei denen eine entzündlich-rheumatische Erkrankung vorliegt [38]. Der pU ermittelt schließlich 200 992 bis 482 380 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis.

### **Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die mindestens mit 1 DMARD behandelt werden**

Der pU legt eine Publikation von Thiele et al. (2020) zugrunde, in welcher Querschnittsdaten aus der Kerndokumentation von 10 289 Patientinnen und Patienten mit gesicherter rheumatoider Arthritis aus den Jahren 2012 bis 2016 untersucht wurden [39]. Insgesamt wiesen dabei 66 % der Patientinnen und Patienten eine mittelschwere bis schwere rheumatoide Arthritis auf, was 6791 Patientinnen und Patienten in der Gesamtkohorte ausmacht. Zusätzlich ist laut pU der Publikation zu entnehmen, dass 6053 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoiden Arthritis mit DMARD behandelt werden (89,1 %). Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorangegangenen Schritt, ermittelt der pU eine Anzahl von 179 084 bis 429 801 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die für eine DMARD-Therapie infrage kommen.

### **Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben**

Der pU ermittelt aus der Kerndokumentation [38] einen Anteil von 66,6 %, die der 2. bzw. 3. Therapielinie zugeordnet werden. Hierbei vertritt er die Annahme, dass die Patientinnen und Patienten, die MTX als Monotherapie erhalten haben (33,4 % mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis), vorher therapienaiv waren und demnach der Erstlinientherapie

zugehörig sind. Daher überträgt er die im Umkehrschluss ermittelten 66,6 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Schritt 2.

Es ergibt sich somit eine Zielpopulation von 119 270 bis 286 247 (ohne Berücksichtigung des GKV-Anteils) erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Ausgehend von dieser Zielpopulation berechnet der pU die Patientenzahlen der Fragestellungen 1 bis 3.

***Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem csDMARD***

*Teilschritt 1.1: Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit csDMARDs behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie)*

Der pU geht davon aus, dass in den meisten Fällen eine Erstlinienbehandlung mit dem csDMARD MTX erfolgt und nur wenige Patientinnen und Patienten bereits in der 1. Therapielinie mit einem csDMARD außer MTX behandelt werden (siehe Teilschritt 1.2). Der pU berechnet deshalb zunächst aus der Kerndokumentation [38] einen Anteil von 26,2 %, die unabhängig von der Therapielinie mit csDMARDs (Summe aus 15,5 % csDMARDs [ohne MTX] als Monotherapie und 10,7 % csDMARDs in Kombinationstherapie [mit MTX-Kombinationen]) behandelt werden an allen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis.

*Teilschritt 1.2: Abzug der Patientinnen und Patienten, die keine MTX-Monotherapie erhalten haben und unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprechen*

Da sich der in Teilschritt 1.1 bestimmte Anteilswert von 26,2 % nicht nur auf die Patientinnen und Patienten ab der 2. Therapielinie bezieht, korrigiert der pU diesen Anteilswert. Der pU nimmt dazu analog zu früheren Dossiers im Anwendungsgebiet [40,41] an, dass bei 10,0 % aller Patientinnen und Patienten bereits in der Erstlinientherapie csDMARD-Monotherapien außer MTX und csDMARD-Kombinationstherapien eingesetzt werden. Im Umkehrschluss geht der pU daher davon aus, dass 90 % aller Verordnungen von csDMARDs (ohne MTX-Monotherapie) in der Zweitlinie erfolgen, die auf eine vorherige Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprechen (entsprechend  $26,2 \% * 90 \%$ ).

*Teilschritt 1.3: Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren*

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren zieht der pU ausschließlich Daten zum Vorhandensein eines positiven Rheumafaktors heran. In der Kerndokumentation liegt dieser Anteil bei 62,3 % [38]. Aus der multizentrischen, nicht interventionellen prospektiven Früharthritiden-Kohortenstudie CAPEA entnimmt der pU einen Anteil von 54,0 % mit positivem Rheumafaktor [42]. Laut pU liegt somit im Umkehrschluss der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren bei 37,7 % bis 46,0 %.

*Teilschritt 1.4: GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1*

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 88,1 % [34,43] und überträgt diesen auf Teilschritt 1.3. Es ergeben sich somit 9341 bis 27 354 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1.

***Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist***

*Teilschritt 2.1: Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit csDMARDs behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie) und Teilschritt 2.1.1 Abzug der Patientinnen und Patienten, die keine MTX-Monotherapie erhalten haben und unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprechen*

Zu Beginn berechnet der pU analog zu Teilschritt 1.1 und 1.2 die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit csDMARD (ohne MTX-Monotherapie) ab der 2. Therapielinie behandelt werden und unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprechen (26,2 %\*90,0 %).

*Teilschritt 2.1.2: Anteil der Patientinnen und Patienten, mit ungünstigen Prognosefaktoren*

Analog zu Schritt 1.3 entnimmt der pU diesmal den Anteil mit ungünstigen Prognosefaktoren und weist diesen mit 54,0 % bis 62,3 % aus [38,42].

*Teilschritt 2.2: Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit einem oder mehreren bDMARDs oder tsDMARDs behandelt werden und bisher keinen bDMARD bzw. tsDMARD-Therapiewechsel aufweisen*

Aus der Kerndokumentation [38] entnimmt der pU, dass 74,0 % unabhängig von der Therapielinie ein bDMARD oder tsDMARD erhalten haben. In diesem Anteilswert sind sowohl Patientinnen und Patienten enthalten, die erstmalig eine bDMARD oder tsDMARD-Therapie erhalten haben, als auch Therapiewechsler einer bDMARD oder tsDMARD-Therapie. Für die Therapiewechsler ist keine erstmalige bDMARD- bzw. tsDMARD-Therapie angezeigt, sodass diese für Fragestellung 2 auszuschließen sind. Für diese Patientengruppe setzt der pU einen Anteil von 30,0 % an und verweist auf Angaben aus der Literatur [44,45]. Nach Abzug dieser Therapiewechsler ergibt sich ein Anteil von 51,8 % für diejenigen, die in der Zielpopulation erstmalig mit 1 bDMARD bzw. tsDMARD behandelt werden.

*Teilschritt 2.3: GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2*

Der pU summiert die Teilschritte aus 2.1.2 sowie aus 2.2 und überträgt darauf den GKV-Anteil von 88,1 % [34,43]. Es ergibt sich eine Anzahl von 67 810 bis 167 678 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 2.

***Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs***

*Teilschritt 3.1: Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit einem oder mehreren bDMARDs oder tsDMARDs behandelt wurden und einen bDMARD- bzw. tsDMARD-Therapiewechsel aufweisen*

Analog zu Teilschritt 2.2 entnimmt der pU aus der Kerndokumentation, dass 74,0 % der Patientinnen und Patienten ein bDMARD oder tsDMARD erhalten haben [38]. Auf diesen Anteil überträgt er den in Fragestellung 2 in Teilschritt 2.2 erläuterten Anteil von 30,0 % der Patientengruppe mit Therapiewechsel [44,45]. Daraus ergeben sich laut pU insgesamt 22,2 % der Zielpopulation, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

*Teilschritt 3.2: GKV-Zielpopulation für Fragestellung 3*

Der pU überträgt den GKV-Anteil von 88,1 % [34,43] auf den vorherigen Schritt und ermittelt somit für die Fragestellung 3 eine Anzahl von 23 327 bis 55 985 Patientinnen und Patienten.

**Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Addiert man die Ergebnisse aus den Fragestellungen 1 bis 3 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 100 477 bis 251 017 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

**Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Folgende methodische Anmerkungen zu den Herleitungen des pU sind zu nennen:

Es ist darauf hinzuweisen, dass im Vergleich des aktuellen Datenstands des Jahres 2019 mit dem Datenstand des Jahres 2014 die Anzahl der jährlich eingeschlossenen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis in der Kerndokumentation variiert. Die Anteile für eine mittelschwere bis schwere rheumatoide Arthritis nehmen ab und die Verordnung mit csDMARDs bzw. bDMARDs / tsDMARDs verändert sich zugunsten der bDMARDs / tsDMARDs. Hierbei ist unklar, ob dies einen Trend abbildet oder auf eine veränderte Erfassung der Patientinnen und Patienten in der Kerndokumentation zurückgeht.

**Zu Schritt 1**

Die vom pU angesetzte Spanne der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis von 0,5 % bis 1,2 % ist nachvollziehbar und plausibel.

In den Daten der Kerndokumentation werden im Vergleich zu früheren Dossiers im Anwendungsgebiet erstmalig Patientinnen und Patienten erfasst, die mit tsDMARDs behandelt werden. Das führt insgesamt zu vollständigeren Abschätzungen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

## **Zu Fragestellung 1**

### *Teilschritt 1.2*

Wie bereits früheren Dossierbewertungen im gleichen Anwendungsgebiet [46,47] zu entnehmen, ist die Annahme des pU, dass 90 % aller Verordnungen von csDMARDs (ohne MTX-Monotherapie) ab der Zweitlinie erfolgen mit Unsicherheit behaftet.

### *Teilschritt 1.3*

Die vom pU angesetzte Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (Umkehrschluss ohne ungünstige Prognosefaktoren) beruht ausschließlich auf dem Anteil des positiven Rheumafaktors. Dadurch bleiben Patientinnen und Patienten, die weitere vom G-BA aufgeführte ungünstige Prognosefaktoren wie beispielsweise Gelenkerosionen oder Parameter der Akute-Phase-Reaktion erfüllen, unberücksichtigt. Die reine Fokussierung auf den Rheumafaktor ist als Prognosefaktor für die hier gewünschte Kategorisierung der Patientinnen und Patienten nicht als ausreichend einzuschätzen und ist mit Unsicherheit behaftet. Zudem ist die Verwendung von Daten aus der CAPEA-Studie kritisch zu bewerten, da diese nur eingeschränkt repräsentativ ist. Dies liegt unter anderem an den nicht vollständig erfüllten Einschlusskriterien der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, als auch an der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die CAPEA-Studie nicht abgeschlossen haben, obwohl eine Indikation zur Behandlung bestand.

## **Zu Fragestellung 2**

### *Teilschritte 2.1, 2.1.1, 2.1.2*

Analog zu Fragestellung 1 ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprachen und dabei ungünstige Prognosefaktoren aufweisen mit Unsicherheit behaftet. Dem liegen Unsicherheiten bezüglich der Anteilswerte, als auch die ausschließliche Betrachtung des Rheumafaktors zugrunde.

### *Teilschritt 2.2 und zu Fragestellung 3*

Der pU zieht 2 Quellen heran und bestimmt daraus einen Anteil von 30,0 % der bDMARD- bzw. tsDMARD-Therapiewechsler [44,45]. Aus den vom pU aufgeführten Übersichtsarbeiten [44,45] lassen sich Anteilswerte von 20,0 % bis 40,0 % ausschließlich bezogen auf bDMARD entnehmen. Der pU geht daher implizit davon aus, dass der Anteilswert der bDMARD-Wechsler, identisch zu dem der tsDMARD-Wechsler ist. Eine Begründung hierzu liefert er nicht. Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass sich die Angaben aus den Übersichtsarbeiten teilweise auf veraltete Daten berufen und im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit ebenso fraglich sind. Insgesamt ist der Anteil der Therapiewechsler von 30,0 % mit Unsicherheit behaftet.

## **Abschließende Bewertung**

Auf Grundlage der in der Dossierbewertung herangezogenen Literatur und der vom pU getroffenen Annahmen ist das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation grundsätzlich nachvollziehbar, insbesondere da

zusätzliche Verordnungsdaten von tsDMARDs erstmalig in der Kerndokumentation enthalten sind. Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4 der Fachinformation [30] genannten besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ergeben sich in der realen Versorgung allerdings weniger Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe auch Abschnitt 3.2.6). Angaben hierzu fehlen in Modul 3 A und zusätzliche Daten wären für die Abschätzung der Patientenzahlen erforderlich.

Es ist zu beachten, dass sich bei Berücksichtigung der aufgeführten Verordnungseinschränkungen auch die Anteilswerte, die auf Grundlage der Kerndokumentation berechnet wurden, entsprechend ändern könnten.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Laut pU kann davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis von 0,5 % bis 1,2 % in den nächsten Jahren in der erwachsenen Bevölkerung weitestgehend gleichbleiben wird. Daher wird diese vom pU für die nächsten 5 Jahre unverändert fortgeschrieben.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen festgelegt:

- für erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) (Fragestellung 1): alternative csDMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie,
- für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2): bDMARD oder tsDMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit,
- für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs (Fragestellung 3): Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder

Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Im Folgenden macht der pU Angaben zu den Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- Fragestellung 1: MTX, Leflunomid und Sulfasalazin
- Fragestellung 2: Abatacept, Adalimumab, Baricitinib, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Sarilumab, Tocilizumab, Upadacitinib
- Fragestellung 3: Abatacept, Adalimumab, Baricitinib, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Sarilumab, Tocilizumab, Upadacitinib und Rituximab

Der pU weist die Kosten lediglich für die Monotherapien aus, nicht aber für die Kombinationstherapien mit MTX. Für Abatacept, Golimumab, Infliximab und Rituximab ergeben sich zusätzliche Kosten für die Kombination mit MTX, da diese Wirkstoffe laut Fachinformationen [48-50] ausschließlich in Kombination mit MTX verabreicht werden.

Chloroquinphosphat und Hydroxychloroquinsulfat berücksichtigt der pU nicht.

Der pU setzt für Adalimumab eine Dosierung von 40 mg sowohl in einem wöchentlichen als auch 2-wöchigen Behandlungszyklus an. Für Adalimumab wird ausschließlich die Dosierung von 40 mg in einem 2-wöchigen Behandlungszyklus bewertet.

Der pU setzt für Infliximab eine Infusionslösung an. Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden und kann aufgrund dessen, dass keine Zuschläge gemäß Hilfstaxe anfallen, zu deutlich niedrigeren Arzneimittelkosten pro Jahr führen.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [30-32,48-59]. Für alle Arzneimittel geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Der pU berechnet korrekt, wo zutreffend, die Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [30-32,48-59].

Der Verbrauch von Infliximab als Infusionslösung richtet sich nach dem Körpergewicht [50]. Der pU veranschlagt ein Körpergewicht von 77 kg entsprechend dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [60]. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar. Für Infliximab setzt er eine Spanne von 3 mg/kg bis 7,5 mg/kg an. Das ist nachvollziehbar, da laut Fachinformation bei unzureichendem Ansprechen eine schrittweise Erhöhung der Dosis bis zu einem Maximum von 7,5 mg/kg alle 8 Wochen erwogen werden kann.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Für Tofacitinib setzt der pU zum Stand der Lauer-Steuer vom 15.06.2021 einen Herstellerrabatt an, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher der Herstellerrabatt nicht zu veranschlagen ist.

Die Angaben des pU zu den Kosten von MTX, Leflunomid, Sulfasalazin, Abatacept, Baricitinib, Infliximab, Sarilumab, Tocilizumab und Rituximab geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.06.2021 wieder.

Für Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept und Golimumab fallen bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Kosten an als vom pU angegeben.

Für Upadacitinib setzt der pU einen Herstellerrabatt an, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher der Herstellerrabatt nicht zu veranschlagen ist.

Für Leflunomid rechnet der pU für die Obergrenze mit der 100er-Packung Tabletten mit 10 mg Wirkstärke. Unter Berücksichtigung der 100er-Packung Tabletten mit 20 mg Wirkstärke ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen überwiegend den Angaben der Fachinformationen und sind nachvollziehbar [30-32,48-59].

Der pU berücksichtigt für Rituximab eine Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum, einem Antihistaminikum und Methylprednisolon. Für Methylprednisolon liegen Präparate vor (125 mg), die einen geringen Verwurf verursachen als vom pU angegeben (250 mg).

Der pU setzt für Rituximab und Infliximab (Präparat als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) zudem Zuschläge für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Die Angaben sind plausibel. Für die beiden genannten Wirkstoffe bleiben zusätzlich Kosten für die ambulante Betreuung unberücksichtigt.



### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU die Kosten lediglich für die Monotherapien ausweist, nicht aber für die Kombinationstherapien mit MTX. Für Abatacept, Golimumab, Infliximab und Rituximab sind zusätzliche Kosten für die Kombination mit MTX aufzuschlagen, da diese Wirkstoffe laut Fachinformationen [48-50] ausschließlich in Kombination mit MTX verabreicht werden.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Tofacitinib mit 12 038,65 € pro Patientin bzw. Patient. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten von Tofacitinib sind unterschätzt, da der pU einen Herstellerrabatt berücksichtigt, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher der Herstellerrabatt nicht zu veranschlagen ist. Bei einer Kombinationstherapie mit MTX fallen laut pU zusätzlich Jahrestherapiekosten von MTX mit 52,08 € bis 129,01 € pro Patientin bzw. Patient an. Die Angaben entsprechen ausschließlich den Arzneimittelkosten. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 9 dargestellt.

Die Arzneimittelkosten von MTX, Sulfasalazin, Infliximab und Rituximab sind plausibel. Die Arzneimittelkosten von Abatacept, Baricitinib, Sarilumab und Tocilizumab liegen in einer plausiblen Größenordnung.

Die Arzneimittelkosten von Leflunomid für die Untergrenze sind plausibel. Die Angaben zur Obergrenze sind überschätzt.

Die Arzneimittelkosten von Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept und Golimumab sind überschätzt, da bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags ein höherer Herstellerrabatt anzusetzen ist. Die Arzneimittelkosten von Upadacitinib sind unterschätzt, da der pU einen Herstellerrabatt berücksichtigt, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher der Herstellerrabatt nicht zu veranschlagen ist.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen überwiegend den Angaben der Fachinformationen und sind nachvollziehbar [30-32,48-59]. Bei Verwendung von Rituximab gibt es für die Prämedikation mit Methylprednisolon Präparate, die einen geringeren Verwurf verursachen als vom pU angegeben.

Die Angaben für die Hilfstaxe für Infliximab (Präparat als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) und Rituximab sind nachvollziehbar. Für diese beiden Wirkstoffe bleiben zusätzlich Kosten für die ambulante Betreuung unberücksichtigt. Wird abweichend Infliximab subkutan verabreicht, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe anzusetzen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU beschreibt, dass von einem eingeschränkten Versorgungsanteil mit Tofacitinib auszugehen ist, der jedoch nicht konkret quantifiziert werden kann. Als Gründe dafür nennt er u. a. vor allem für die Fragestellungen 2 und 3 die zahlreichen weiteren Behandlungsoptionen sowie patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägungen. Der pU weist darauf hin, dass eine Verordnung von Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahren, bei Patientinnen und Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben, bei Patientinnen und Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Patientinnen und Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen aufgrund der Daten aus der Studie Oral Surveillance nur dann empfohlen wird, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

Tofacitinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis			
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>b</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs <sup>c</sup> , inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs <sup>c</sup> , sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist <sup>d</sup>	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. ungünstigen Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>bDMARDs: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Tofacitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon	100 477–251 017 <sup>b</sup>	Das Vorgehen des pU ist auf Grundlage der in der Dossierbewertung herangezogenen Literatur und der vom pU getroffenen Annahmen unter Berücksichtigung des Datenstands des Jahres 2019 der Kerndokumentation grundsätzlich nachvollziehbar, insbesondere da zusätzliche Verordnungsdaten von tsDMARDs erstmalig berücksichtigt sind. Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4. der Fachinformation [30] definierten Einschränkungen ergeben sich in der realen Versorgung niedrigere Patientenzahlen. Dies wird vom pU bei der Herleitung des Umfangs der GKV-Zielpopulation nicht berücksichtigt und weitere Daten wäre für die Abschätzung erforderlich.
	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>c</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)	9341–27 354	
	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist (Fragestellung 2) <sup>d</sup>	67 810–167 678	
	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und / oder tsDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3)	23 327–55 985	

a. Angabe des pU

b. eigene Berechnung auf Basis der Ergebnisse des pU

c. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen.

d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat, pU: pharmazeutischer Unternehmer; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Tofacitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoiden Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	11 858,01	180,64	0	12 038,65	Die Arzneimittelkosten von Tofacitinib sind unterschätzt, da der pU einen Herstellerrabatt berücksichtigt, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher der Herstellerrabatt nicht zu veranschlagen ist. Die Arzneimittelkosten von MTX sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.
MTX		52,08–129,01	0	0	52,08–129,01	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
MTX	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>b</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)	52,08–129,01	0	0	52,08–129,01	Die Arzneimittelkosten von MTX und Sulfasalazin sind plausibel. Die Arzneimittelkosten von Leflunomid sind für die Untergrenze plausibel. Die Angaben zur Obergrenze von Leflunomid sind überschätzt. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
Sulfasalazin		345,28–517,57	0	0	345,28–517,57	
Leflunomid		601,41–1202,82	0	0	601,41–1202,82	

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Abatacept	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2) und solche, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3)	18 922,79	180,64	0	19 103,43	Die Arzneimittelkosten von Abatacept, Baricitinib, Tocilizumab und Sarilumab liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Arzneimittelkosten von Infliximab ((Präparat als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) und Rituximab sind plausibel. Die Kosten für Infliximab als subkutane Anwendung stellt der pU nicht dar.  Die Arzneimittelkosten von Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept und Golimumab sind überschätzt, da bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags ein höherer Herstellerrabatt anzusetzen ist. Die Arzneimittelkosten von Upadacitinib sind unterschätzt, da der pU einen Herstellerrabatt berücksichtigt, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher der Herstellerrabatt nicht zu veranschlagen ist.  Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.  Die Angaben für die Hilfstaxe für Rituximab und Infliximab (Präparat als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) sind nachvollziehbar. Für diese beiden Wirkstoffe bleiben zusätzlich Kosten für die ambulante Betreuung unberücksichtigt. Wird abweichend Infliximab subkutan verabreicht, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe anzusetzen.
Adalimumab		11 732,60	180,64	0	11 913,24	
Baricitinib		14 311,03	180,64	0	14 491,67	
Certolizumab-Pegol		11 732,60	180,64	0	11 913,24	
Etanercept		11 705,67	180,64	0	11 886,31	
Golimumab		9833,52	180,64	0	10 014,16	
Infliximab		12 512,92– 25 025,83	180,64	461,50	13 155,06– 25 667,97	
Sarilumab		17 299,34	74,24	0	17 373,58	
Tocilizumab		22 424,91	74,24	0	22 499,15	
Upadacitinib		14 209,17	180,64	0	14 389,81	
Rituximab	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3)	6708,32– 13 416,64	203,74– 228,96	142–284	7054,06– 13 929,60	

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU. Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU die Kosten lediglich für die Monotherapien ausweist, nicht aber für die Kombinationstherapien mit MTX. Für Abatacept, Golimumab, Infliximab und Rituximab sind zusätzlich die Kosten in Kombination mit MTX aufzuschlagen, da diese Wirkstoffe laut Fachinformationen ausschließlich in Kombination mit MTX verabreicht werden.</p> <p>b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat, pU: pharmazeutischer Unternehmer; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>						



#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risiko-Management-Plan von Tofacitinib beschrieben.*

##### **Dosierung**

*Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich eine 5 mg Filmtablette oder einmal täglich eine 11 mg Retardtablette und sollte nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich. Tabelle 1-13 enthält Angaben zur Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.*

*Tabelle 1-13: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt*

<i>Umstellung von Tofacitinib 5 mg Filmtabletten auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten und umgekehrt<sup>a</sup></i>	<i>Die Umstellung der Behandlung mit Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten einmal täglich und umgekehrt kann jeweils am Tag nach der letzten Dosis der jeweils anderen Tablettenart erfolgen.</i>
<i><sup>a</sup> Siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation für einen Vergleich der Pharmakokinetik der Retardtabletten und der Filmtabletten.</i>	

##### **Unterbrechen und Absetzen der Behandlung**

*Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit Tofacitinib zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei dosisbezogenen anomalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den Tabellen 3-5 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in den Tabellen 2-4 der Fachinformation der 11 mg Retardtabletten richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*

*Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count, ALC) unter 750 Zellen/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Weitere Empfehlungen finden sich in Tabelle 3 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 2 der Fachinformation der 11 mg Retardtabletten.*

*Bei erwachsenen Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Weitere*

*Empfehlungen finden sich in Tabelle 4 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 3 der Fachinformation der 11 mg Retardtabletten.*

*Bei erwachsenen Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Weitere Empfehlungen finden sich in Tabelle 5 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 4 der Fachinformation der 11 mg Retardtabletten.*

#### *Wechselwirkungen*

*Die tägliche Tofacitinib-Gesamtdosis sollte bei Patienten, die starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (z. B. Ketoconazol) erhalten, und bei Patienten, die gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol, siehe Abschnitt 4.5), halbiert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich 5 mg reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden. Bei Patienten, die einmal täglich eine Tofacitinib 11 mg Retardtablette erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich eine Tofacitinib 5 mg Filmtablette reduziert werden.*

#### **Besondere Patientengruppen**

##### Ältere Patienten

*Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die Datenlage begrenzt. Siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation zur Anwendung bei Patienten über 65 Jahre.*

##### Eingeschränkte Leberfunktion

*Empfehlungen finden sich in Tabelle 6 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 5 der Fachinformation der 11 mg Retardtabletten.*

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

*Empfehlungen finden sich in Tabelle 7 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 6 der Fachinformation der 11 mg Retardtabletten.*

##### Kinder und Jugendliche

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern und Jugendlichen in einem Alter unter 18 Jahren in der RA sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

#### **Art der Anwendung**

*Zum Einnehmen.*

*Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken haben, können Tofacitinib 5 mg Tabletten zerkleinert*

*mit Wasser einnehmen. Tofacitinib 11 mg Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen werden, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis korrekt abgegeben wird. Sie dürfen nicht zerkleinert, geteilt oder zerkaut werden.*

### **Gegenanzeigen**

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile*
- *Aktive Tuberkulose (TB), schwerwiegende Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*
- *Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation)*
- *Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)*

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen finden sich in der Fachinformation.*

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem EU-Mitgliedsstaat, in dem XELJANZ vermarktet wird, allen Ärzten und Patienten bzw. deren Betreuern, die XELJANZ voraussichtlich verordnen oder anwenden werden, das folgende Schulungsmaterial verfügbar gemacht wird:*

- *Schulungsmaterial für Ärzte*
- *Informationsmaterial für Patienten*

*Das hauptsächliche Ziel des Programms ist es, das Bewusstsein über die Risiken des Arzneimittels zu schärfen, insbesondere in Bezug auf schwerwiegende Infektionen, venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose [TVT] und Lungenembolie [LE]), Herpes zoster, Tuberkulose (TB) und andere opportunistische Infektionen, Malignität, gastrointestinale Perforationen, interstitielle Lungenkrankheit und Laborwertveränderungen.*

*Seit der Markteinführung von Tofacitinib sind 5 Rote-Hand-Briefe zu Tofacitinib erschienen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.4.3).“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 03.08.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-28\\_Tofacitinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-28_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfo: Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (rheumatoide Arthritis) [online]. 2021 [Zugriff: 07.10.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4740/2021-03-18\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_erneute-Nutzenbewertung\\_D-357.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4740/2021-03-18_AM-RL-XII_Tofacitinib_erneute-Nutzenbewertung_D-357.pdf).
3. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
5. Nakamura Y, Suzuki T, Yamazaki H et al. Tofacitinib Versus Non-Tumor Necrosis Factor Biologics for Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Arch Rheumatol 2018; 33(2): 154-159. <https://dx.doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2018.6366>.
6. Pfizer. Phase 3 Randomized, Double-Blind, Active Comparator, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of CP-690,550 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate; study A3921064; Full Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2014.
7. Pfizer. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE COMPARATOR, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE [online]. [Zugriff: 05.10.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-008338-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008338-35).
8. Pfizer. A Phase 3 Study Comparing 2 Doses Of CP-690,550 And The Active Comparator, Humira (Adalimumab) Vs. Placebo For Treatment Of Rheumatoid Arthritis [online]. 2013 [Zugriff: 05.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853385>.

9. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(7): 1293-1301. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207178>.
10. Charles-Schoeman C, van der Heijde D, Burmester GR et al. Effect of Glucocorticoids on the Clinical and Radiographic Efficacy of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Posthoc Analysis of Data from 6 Phase III Studies. *J Rheumatol* 2018; 45(2): 177-187. <https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.170486>.
11. Rendas-Baum R, Kosinski M, Singh A et al. Estimated medical expenditure and risk of job loss among rheumatoid arthritis patients undergoing tofacitinib treatment: post hoc analyses of two randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(8): 1386-1394. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex087>.
12. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D et al. Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(4): 728-734. <https://dx.doi.org/10.1002/art.39996>.
13. Strand V, van Vollenhoven RF, Lee EB et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(6): 1031-1041. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev442>.
14. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6): 508-519. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112072>.
15. van Vollenhoven RF, Lee EB, Fallon L et al. Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: Lack of Early Change in Disease Activity and the Probability of Achieving Low Disease Activity at Month 6. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71(1): 71-79. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23585>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) [online]. 2017 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/287/>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf: Rheumatoide Arthritis) [online]. 2018 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/361/>.
18. Pfizer. A Phase 3b/4 Randomized Double-Blind Study of 5 mg of Tofacitinib With and Without Methotrexate in Comparison to Adalimumab With Methotrexate in Subjects With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis; study A3921187; Full Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2017.

19. Pfizer. A PHASE 3B/4 RANDOMIZED DOUBLE BLIND STUDY OF 5 MG OF TOFACITINIB WITH AND WITHOUT METHOTREXATE IN COMPARISON ADALIMUMAB WITH METHOTREXATE IN SUBJECTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS [online]. [Zugriff: 05.10.2021]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=070-14>.
20. Pfizer. A PHASE 3b/4 RANDOMIZED DOUBLE BLIND STUDY OF 5 MG OF TOFACITINIB WITH AND WITHOUT METHOTREXATE IN COMPARISON TO ADALIMUMAB WITH METHOTREXATE IN SUBJECTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS [online]. [Zugriff: 05.10.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-000358-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000358-13).
21. Pfizer. An Efficacy And Safety Study Evaluating Tofacitinib With And Without Methotrexate Compared To Adalimumab With Methotrexate [online]. 2018 [Zugriff: 05.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187055>.
22. Calabrese LH, Abud-Mendoza C, Lindsey SM et al. Live Zoster Vaccine in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tofacitinib With or Without Methotrexate, or Adalimumab With Methotrexate: A Post Hoc Analysis of Data From a Phase IIIb/IV Randomized Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72(3): 353-359. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.24010>.
23. Fleischmann R, Mysler E, Hall S et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10093): 457-468. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31618-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31618-5).
24. Strand V, Mysler E, Moots RJ et al. Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial. *RMD Open* 2019; 5(2): e001040. <https://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001040>.
25. Pfizer. Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study of 2 Doses of Tofacitinib in Comparison to A Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor in Subjects with Rheumatoid Arthritis; study A3921133; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
26. Pfizer. Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study of 2 Doses of Tofacitinib in Comparison to a Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor in Subjects with Rheumatoid Arthritis [online]. [Zugriff: 05.10.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-003177-99](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003177-99).
27. Pfizer. Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study of 2 Doses of Tofacitinib in Comparison to a Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor in Subjects with Rheumatoid Arthritis [online]. [Zugriff: 05.10.2021]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=037-14>.

28. Pfizer. Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis [online]. 2021 [Zugriff: 05.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092467>.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-18\\_Tofacitinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-18_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
30. Pfizer. XELJANZ 5 mg/ 10 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 11.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. AbbVie Deutschland. Fachinformation: Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze/Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab) Stand: April [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. Pfizer. Fachinformation Enbrel 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 27.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. European Medicines Agency. EMA/PRAC/319259/2021 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): PRAC recommendations on signals Adopted at the 7-10 June 2021 PRAC meeting [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2021-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2021-prac-meeting_en.pdf).
34. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 11.06.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
35. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011) [online]. 2021 [Zugriff: 11.06.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
36. Robert Koch Institut. Gesundheit in Deutschland, Kapitel 2 "Wie steht es um unsere Gesundheit", Abschnitt 2.6.4: Rheumatoide Arthritis [online]. 2015 [Zugriff: 06.06.2021]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInD\\_tld/gesundheit\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInD_tld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile).
37. Steffen A, Holstiege J, Goffrier B et al. Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland: eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/08 [online]. 2017 [Zugriff: 10.06.2021]. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=85>.
38. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Callhoff J, Thiele K. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2019). 2021.

39. Thiele K, Callhoff J, Eidner T et al. Welche Patienten mit rheumatoider Arthritis erhalten keine DMARD-Therapie? Eine Analyse von Daten der Kerndokumentation. *Z Rheumatol* 2020; 79(2): 153-159. <https://dx.doi.org/10.1007/s00393-019-00712-2>.
40. AbbVie Deutschland GmbH Co KG. Upadacitinib (RINVOQ®). Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Modul 3 A [online]. 2020 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3483/2020-01-16\\_Modul3A\\_Upadacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3483/2020-01-16_Modul3A_Upadacitinib.pdf).
41. Gilead Sciences GmbH. Filgotinib (Jyseleca®). Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Modul 3A [online]. 2020 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4086/2020-10-14\\_Modul3A\\_Filgotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4086/2020-10-14_Modul3A_Filgotinib.pdf).
42. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E et al. [Clinical remission in rheumatoid arthritis. Data from the early arthritis cohort study CAPEA]. *Z Rheumatol* 2016; 75(1): 90-96. <https://dx.doi.org/10.1007/s00393-015-0019-5>.
43. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf).
44. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(Suppl 1): S1. <https://dx.doi.org/10.1186/ar2666>.
45. Favalli EG, Raimondo MG, Becciolini A et al. The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: Current practice and future perspectives. *Autoimmun Rev* 2017; 16(12): 1185-1195. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.002>.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-90\\_filgotinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-90_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (rheumatoide Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 29.10.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-08\\_upadacitinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-08_upadacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf).
48. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation ORENCIA® Injektionslösung in einer Fertigspritze (Abatacept). Stand: Dezember. 2019.



49. Janssen Biologics B. V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober. 2020.
50. Pfizer Europe Ma Eeig. Fachinformation Inflectra™ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab). Stand: März. 2021.
51. Medac. Metex 7,5 mg/10 mg Tabletten [online]. 2021 [Zugriff: 09.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
52. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Arava® 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten (Leflunomid). Stand: April. 2018.
53. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Pleon® RA (Sulfasalazin). Stand: Dezember. 2019.
54. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten (Baricitinib). Stand: Dezember. 2020.
55. U. C. B. Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Certolizumab Pegol). Stand: Oktober. 2020.
56. sanofi-aventis groupe. Fachinformation Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigpen (Sarilumab). Stand: November. 2020.
57. Roche Registration GmbH. Fachinformation RoActemra® Fertigspritze (Tocilizumab). Stand: Mai. 2021.
58. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab), Stand: September. 2020.
59. AbbVie Deutschland GmbH Co KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Mai. 2021.
60. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
rheumatoid arthritis AND ( tofacitinib OR CP-690,550 OR CP-690550 )

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(tofacitinib* OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550 OR CP690,550) AND arthritis

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
tofacitinib AND arthritis OR CP 690,550 AND arthritis OR CP 690550 AND arthritis OR CP-690,550 AND arthritis OR CP-690550 AND arthritis OR CP690550 AND arthritis OR CP690,550 AND arthritis

**Anhang B Ergänzende Darstellung der Studie ORAL SURVEILLANCE****B.1 Studiencharakterisierung**

Tabelle 10: Charakterisierung der Studie ORAL SURVEILLANCE – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ORAL SURVEILLANCE	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten $\geq 50$ Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 1 kardiovaskulären Risikofaktor<sup>b</sup> zum Screening</li> <li>▪ unzureichendem Ansprechen unter MTX<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tofacitinib 5 mg BID + MTX (N = 1457)</li> <li>▪ Tofacitinib 10 mg BID + MTX (N = 1457)<sup>d</sup></li> <li>▪ TNFi<sup>e</sup> + MTX (N = 1458)</li> </ul>	<p>Screening: 1 Monat</p> <p>Behandlung: bis Studienende (<math>\geq 3</math> Jahre Beobachtung von <math>\geq 1500</math> Patientinnen und Patienten, 103 MACE Ereignissen und 138 malignen Erkrankungen [ausgenommen NMSC])</p> <p>Beobachtung: maximal 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation</p>	<p>321 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Finnland, Hongkong, Israel, Jordanien, Kanada, Kolumbien, Libanon, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Peru, Polen, Puerto Rico, Russland, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>03/2014–07/2020</p>	<p>primär: MACE, Malignome (ausgenommen NMSC)</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 10: Charakterisierung der Studie ORAL SURVEILLANCE – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. kardiovaskuläre Risikofaktoren: aktives Rauchen, Hypertonie, HDL &lt; 40 mg/dl, Diabetes mellitus, Familienanamnese einer koronaren Herzkrankheit (dokumentierte klinische koronare Herzkrankheit oder plötzlicher Tod eines männlichen Verwandten 1. Grades &lt; 55 Jahre bzw. eines weiblichen Verwandten 1. Grades &lt; 65 Jahre), RA-assoziierte extraartikuläre Erkrankungen (z. B. Knötchen, Sjögren-Syndrom, Anämie bei chronischer Erkrankung, pulmonale Manifestationen), Vorgeschichte einer koronaren Herzkrankheit (einschließlich Vorgeschichte von Revaskularisierungsverfahren, koronarer Bypass-Transplantation, Myokardinfarkt, Herzstillstand, instabiler Angina Pectoris und akutem Koronarsyndrom)</p> <p>c. MTX-Vorbehandlung, die <math>\geq 4</math> Monate vor dem Screening initiiert und mit stabiler Dosis <math>\geq 6</math> Wochen vor der Randomisierung (inklusive Folat-Supplementierung) verabreicht wurde.</p> <p>d. Die Dosierung von 10 mg BID ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zulassungskonform, daher wird dieser Arm in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. Aufgrund neuer Sicherheitsinformationen wurde ab dem 19.02.2019 die Dosierung von Tofacitinib von 10 auf 5 mg BID reduziert. Diese Änderung wurde im 8. Amendment des Studienprotokolls vom 18.03.2019 aufgenommen.</p> <p>e. In USA, Puerto Rico und Kanada erhielten Patientinnen und Patienten im Komparatorarm den TNFi Adalimumab (40 mg jede 2. Woche) und in allen anderen Ländern den TNFi Etanercept (50 mg wöchentlich).</p> <p>BID: 2-mal täglich; HDL: High Density Lipoprotein; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; MTX: Methotrexat; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NMSC: nicht melanozytärer Hautkrebs; RA: rheumatoide Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

## B.2 Charakterisierung der Intervention

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX

Studie	Intervention	Vergleich
ORAL SURVEILLANCE	Tofacitinib 5 mg, 2-mal täglich oral	Adalimumab <sup>a</sup> 40 mg, s. c. jede 2. Woche oder Etanercept <sup>a</sup> 50 mg, s. c. wöchentlich
<p><b>Erforderliche Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung der MTX Therapie (15 mg<sup>b</sup>–25 mg)<sup>c</sup>, die <math>\geq</math> 4 Monate vor dem Screening initiiert und mit stabiler Dosis <math>\geq</math> 6 Wochen vor der Randomisierung verabreicht wurde</li> <li>▪ Folat-Supplementation: <math>\geq</math> 5 mg/Woche Folsäure oder <math>\geq</math> 2,5 mg/Woche Folinsäure</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kurz wirksame Analgetika einschließlich NSAIDs<sup>d, e</sup>, Opioide, Acetaminophen/Paracetamol</li> <li>▪ orale Kortikosteroide<sup>f</sup> (<math>\leq</math> 10 mg Prednison pro Tag oder Äquivalent) sowie intraartikuläre und intramuskuläre Kortikosteroide</li> <li>▪ nicht biologische DMARDs<sup>g</sup> (z. B. Chloroquin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid)</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ immunmodulierende Biologika und andere biologische DMARDs<sup>h</sup></li> <li>▪ starke CYP3A4 / CYP2C19 Inhibitoren, moderate CYP3A4 Inhibitoren und starke CYP Induktoren</li> </ul>		
<p>a. In USA, Puerto Rico und Kanada erhielten Patientinnen und Patienten im Komparatorarm den TNFi Adalimumab und in allen anderen Ländern den TNFi Etanercept.</p> <p>b. niedrigere Dosis nur erlaubt bei dokumentierter Intoleranz oder Toxizität gegen höhere Dosis</p> <p>c. Während der Studienbehandlung konnte die MTX-Dosis modifiziert werden, sofern klinisch notwendig.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die NSAIDs bei Studienbeginn in stabiler Dosis nahmen, konnten dies fortführen.</p> <p>e. topische NSAIDs während der gesamten Studienbehandlung erlaubt</p> <p>f. Reduktion der oralen Kortikosteroid-Dosis erlaubt</p> <p>g. zusätzlich zur Studienmedikation erlaubt, sofern die Medikation mit Analgetika, Kortikosteroiden oder MTX nicht ausreichend war</p> <p>h. Die Vorbehandlung mit biologischen oder nicht-biologischen DMARDs war erlaubt, sofern wirkstoffspezifische Auswaschperioden (z. B. Abatacept: 12 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung) eingehalten wurden.</p> <p>CYP2C19: Cytochrom P450 2C19; CYP3A4: Cytochrom P450; DMARDs: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; NSAID: nicht steroidale Entzündungshemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor</p>		

### B.3 Patientencharakterisierung

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX

Studie Charakteristikum Kategorie	Tofacitinib + MTX N <sup>a</sup> = 1455	TNFi + MTX N <sup>a</sup> = 1451
<b>ORAL SURVEILLANCE</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (7)	61 (7)
Geschlecht [w / m], %	80 / 20	77 / 23
Region, n (%)		
Europa	43 (3)	48 (3)
USA/Kanada	402 (28)	432 (30)
Lateinamerika	385 (26)	403 (28)
Sonstige	625 (43)	568 (39)
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	10,4 (8,8)	10,6 (9,3)
DAS28-4 (CRP), Median (Q1, Q3)	5,8 (5,2; 6,4)	5,8 (5,2; 6,4)
CRP [mg/L], MW (SD)	17,3 (20,5)	16,7 (21,6)
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke <sup>b</sup> , MW (SD)	15,7 (6,3)	15,6 (6,2)
Anzahl geschwollener Gelenke <sup>b</sup> , MW (SD)	11,8 (5,1)	11,7 (5,0)
Anti-CCP-Status, n (%)		
positiv	1093 (75)	1119 (77)
negativ	353 (24)	325 (22)
unbekannt	9 (1)	7 (1)
Rheumafaktor-Status, n (%)		
positiv	1243 (85)	1264 (87)
negativ	212 (15)	187 (13)
unbekannt	0 (0)	0 (0)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)
Vortherapie		
≥ 1 csDMARD	1455 (100)	1451 (100)
1 csDMARD	k. A.	k. A.
> 1 csDMARD	k. A.	k. A.
≥ 1 bDMARD / tsDMARD	159 (11)	148 (10)
Therapieabbruch, n (%)	501 (34,4)	501 (34,5)
Studienabbruch, n (%)	402 (27,6)	391 (26,9)

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

b. basierend auf 28 Gelenken

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles, synthetisch hergestelltes DMARD; CCP: Cyclische citrullinierte Peptide; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; m: männlich; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor; tsDMARD: zielgerichtetes, synthetisch hergestelltes DMARD; w: weiblich

#### B.4 Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX

Studie	Tofacitinib + MTX N = 1455	TNFi + MTX N = 1451
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>ORAL SURVEILLANCE</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	45,4 [0,0; 72,0]	44,8 [0,0; 71,3]
Mittelwert (SD)	41,8 (17,6)	40,8 (18,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtmortalität		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Remission (boolesche Definition, CDAI, SDAI), niedrige Krankheitsaktivität (CAI, SDAI, DAS28-4 [CRP]), körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Schmerz (VAS), patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS), empfindliche / druckschmerzhaft Gelenke, geschwollene Gelenke, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	48,4 [0,4; 72,8]	48,1 [0,4; 72,7]
Mittelwert (SD)	45,8 (15,8)	45,7 (16,0)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)		
Median [Min; Max]	48,4 [0,4; 72,8]	48,1 [0,4; 72,7]
Mittelwert (SD)	45,8 (15,8)	45,7 (16,0)
Nebenwirkungen <sup>a</sup>		
alle Endpunkte bis auf MACE und Malignome		
Median [Min; Max]	46,3 [0,4; 72,8]	45,6 [0,4; 72,2]
Mittelwert (SD)	42,7 (17,7)	41,7 (18,2)
MACE <sup>b</sup>		
Median [Min; Max]	46,5; [0,4; 72,8]	45,9 [0,4; 72,7]
Mittelwert (SD)	43,0 (17,5)	42,1 (18,1)
Malignome (ausgenommen NMSC) <sup>c</sup>		
Median [Min; Max]	48,4 [0,4; 72,8]	48,1 [0,4; 72,7]
Mittelwert (SD)	45,8 (15,8)	45,7 (16,0)
a. alle Sicherheitsendpunkte, bei denen 28 Tage nach Behandlungsende zensiert wurde		
b. Zensierung 60 Tage nach Behandlungsende		
c. keine Zensierung aufgrund Behandlungsende		
CAI: Clinical disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; HAQ-DI: Health assessment questionnaire – disability index; k. A.: keine Angabe; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; Max: Maximum; Min: Minimum; MTX: Methotrexat; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMSC: nicht melanozytärer Hautkrebs; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified disease activity index; SF-36: Short Form-36 Health Survey; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala		

## B.5 Studienergebnisse

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		TNFi + MTX		Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ORAL SURVEILLANCE</b>					
<b>Morbidität (24 Monate<sup>b</sup>)</b>					
Remission <sup>c, d</sup>					
CDAI ≤ 2,8	1287	263 (20,4)	1273	248 (19,5)	1,05 [0,90; 1,23]; 0,546
niedrige Krankheitsaktivität <sup>c, d</sup>					
CDAI ≤ 10	1287	808 (62,8)	1273	779 (61,2)	1,03 [0,97; 1,09]; 0,408
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) <sup>e</sup>	1278	628 (49,1)	1255	577 (46,0)	1,07 [0,98; 1,16]; 0,111
Schmerz (VAS) <sup>f</sup>	1278	849 (66,4)	1255	818 (65,2)	1,02 [0,96; 1,08]; 0,507
patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) <sup>f</sup>	1256	1129 (89,9)	1223	1103 (90,2)	1,00 [0,97; 1,02]; 0,803
empfindliche / druckschmerzhafte Gelenke (≤ 1) <sup>c, g</sup>	1287	646 (50,2)	1273	609 (47,8)	1,05 [0,97; 1,14]; 0,234
geschwollene Gelenke (≤ 1) <sup>c, g</sup>	1287	855 (66,4)	1273	789 (62,0)	1,07 [1,01; 1,14]; 0,019
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) <sup>h</sup>	1275	693 (54,4)	1251	632 (50,5)	1,08 [1,00; 1,16]; 0,054
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (24 Monate<sup>b</sup>)</b>					
SF-36 <sup>i</sup>					
PCS	1276	451 (35,3)	1251	421 (33,7)	1,05 [0,94; 1,17]; 0,371
MCS	1276	323 (25,3)	1251	311 (24,9)	1,02 [0,89; 1,17]; 0,793
körperliche Funktionsfähigkeit					
körperliche Rollenfunktion					
körperlicher Schmerz					
allgemeine Gesundheitswahrnehmung			keine Daten vorhanden		
Vitalität					
soziale Funktionsfähigkeit					
emotionale Rollenfunktion					
psychisches Wohlbefinden					



Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		TNFi + MTX		Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<p>a. generalisiertes lineares Regressionsmodell (log-link Funktion); Fehlende Werte werden für Visiten, in denen die Patientin bzw. der Patient unter Behandlung war, durch LOCF imputiert, solange ein Post-Baseline-Wert verfügbar ist.</p> <p>b. Die Endpunkte wurden länger beobachtet (siehe Tabelle 13). Der pU legt keine Auswertungen zu späteren Auswertungszeitpunkten vor.</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Monat 24</p> <p>d. Für die Beurteilung der Endpunkte Remission bzw. niedrige Krankheitsaktivität wird der CDAI herangezogen. Die Berechnung der klinischen Remission / niedrigen Krankheitsaktivität auf Basis des CDAI beinhaltet im Gegensatz zu den anderen vom pU vorgelegten Definitionen (SDAI, boolesche Definition, DAS28-4 [CRP]) keine Erhebung von Entzündungsparametern. Dies ermöglicht eine faire Beurteilung von Wirkstoffen, die verstärkt auf eine Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, im Vergleich zu solchen, die dies nicht tun (vgl. Nutzenbewertung A20-90 [46]). Die Ergebnisse für den Endpunkt Remission auf Basis des SDAI <math>\leq 3,3</math> (RR: 1,08; 95 %-KI: [0,92; 1,26]) und der booleschen Definition (RR: 1,02; 95 %-KI: [0,84; 1,24]) sowie die Ergebnisse des Endpunkts niedrige Krankheitsaktivität auf Basis des SDAI <math>\leq 11</math> (RR: 1,03; 95 %-KI: [0,97; 1,09]) und des DAS28-4 (CRP) <math>\leq 3,2</math> (eigene, asymptotische Berechnung: RR: 1,04; 95 %-KI: [0,97;1,10]) sind zu den oben dargestellten Ergebnissen des CDAI konsistent.</p> <p>e. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um <math>\geq 0,45</math> Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn zu Monat 24 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 3. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn zu Monat 24 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>g. basierend auf 28 Gelenken</p> <p>h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn zu Monat 24 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustandes.</p> <p>i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn zu Monat 24. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>CDAI: Clinical disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease-Activity-Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; HAQ-DI: Health assessment questionnaire – disability index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MCS: psychischer Summenscore; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified disease activity index; SF-36: Short Form-36 Health Survey; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		TNFi + MTX		Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ORAL SURVEILLANCE</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	1455	n. e. 49 (3,4)	1451	n. e. 38 (2,6)	1,29 [0,84; 1,96]; 0,245
<b>Nebenwirkungen<sup>b</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	1455	4,21 [3,68; 4,99] 1333 (91,6)	1451	5,39 [4,80; 5,82] 1308 (90,1)	–
SUEs <sup>c</sup>	1455	n. e. 351 (24,1)	1451	n. e. 306 (21,1)	1,15 [0,98; 1,34]; 0,079
Abbruch wegen UEs	1455	n. e. 199 (13,7)	1451	n. e. 197 (13,6)	0,99 [0,81; 1,20]; 0,911
Malignome <sup>d</sup> (ausgenommen NMSC)	1455	n. e. 62 (4,3)	1451	n. e. 42 (2,9)	1,47 [1,00; 2,18]; 0,052
MACE <sup>d, e</sup>	1455	n. e. 47 (3,2)	1451	n. e. 37 (2,5)	1,24 [0,81; 1,91]; 0,327
kardiovaskulärer Tod <sup>f</sup>	1455	n. e. 14 (1,0)	1451	n. e. 12 (0,8)	– <sup>g</sup>
nicht tödlicher Myokardinfarkt	1455	n. e. 19 (1,3)	1451	n. e. 8 (0,6)	– <sup>g</sup>
nicht tödlicher Hirninfarkt <sup>h</sup>	1455	n. e. 14 (1,0)	1451	n. e. 17 (1,2)	– <sup>g</sup>
Infektionen (SOC, UE) <sup>i</sup>	1455	14,29 [12,68; 16,07] 1036 (71,2)	1451	20,11 [17,68; 23,39] 930 (64,1)	1,23 [1,12; 1,34]; < 0,001
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE) <sup>j, k</sup>	1455	n. e. 145 (10,0)	1451	n. e. 117 (8,1)	1,23 [0,96; 1,57]; 0,098

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		TNFi + MTX		Tofacitinib + MTX vs. TNFi + MTX
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<p>a. Effekt, KI und p-Wert: unadjustiertes Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>b. Berücksichtigt wurden Ereigniszeitanalysen, diese waren prädefiniert.</p> <p>c. Der pU stellt in Anhang G von Modul 4 A zusätzlich Auswertungen ohne progressbezogene Ereignisse dar, wobei nicht ersichtlich ist, welche Ereignisse der pU als solche gewertet hat. Die Ergebnisse zu den Auswertungen ohne progressbezogene Ereignisse sind zu den oben dargestellten Ergebnissen konsistent: HR: 1,14; 95 %-KI: [0,97; 1,33].</p> <p>d. In der Studie ORAL SURVEILLANCE wurde das Nichtunterlegenheitskriterium für den primären Vergleich der kombinierten Tofacitinib-Arme (5 mg und 10 mg) mit dem TNFi-Arm nicht erfüllt, da die Obergrenze des 95 %-KI für das HR das vorab festgelegte Nichtunterlegenheitskriterium von 1,8 für MACE und Malignome (ausgenommen NMSC) überschritt (MACE: HR: 1,33; 95 %-KI: [0,91; 1,94]; maligne Erkrankungen außer NMSC: HR: 1,48; 95 %-KI: [1,04; 2,09]). Infolgedessen wurde die Zulassung von Tofacitinib eingeschränkt (siehe Abschnitt zur Relevanz der Studie ORAL SURVEILLANCE).</p> <p>e. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, beinhaltet „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Hirninfarkt“</p> <p>f. beinhaltet: Tod aufgrund eines akuten Myokardinfarktes, plötzlicher Herzstillstand, Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, Tod aufgrund eines Hirninfarkts, Tod aufgrund von kardiovaskulären Eingriffen, Tod aufgrund einer kardiovaskulär bedingten Hämorrhagie, Tod aufgrund anderer kardiovaskulärer Ereignisse wie z. B. einer peripheren arteriellen Erkrankung</p> <p>g. keine Darstellung der Effektschätzungen. Die dargestellten Ereignisse bilden den Endpunkt nicht vollständig ab. Dargestellt sind nur die Ereignisse, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen.</p> <p>h. nicht tödlicher Hirninfarkt jeglicher Klassifikation, einschließlich reversibler fokaler neurologischer Defekt mit Bildbeweis einer neuen Zerebralläsion, die mit einer Ischämie oder Blutung konsistent ist.</p> <p>i. SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE)</p> <p>j. SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)</p> <p>k. In Modul 4 A gibt der pU an, dass für den Endpunkt serious infection events (SIE: alle Infektionen, die eine Hospitalisierung oder parenterale Antibiotikagabe bedingen oder ein [anderes] Kriterium für ein SUE erfüllen) nicht alle relevanten Daten erhoben wurden, sodass eine Auswertung nicht möglich sei. Im Studienbericht liegen jedoch Ergebnisse für diesen Endpunkt vor. Diese sind konsistent zu den oben dargestellten Ergebnissen der schwerwiegenden Infektionen: HR: 1,17; 95 %-KI: [0,92; 1,50].</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; NMSC: nicht melanozytärer Hautkrebs; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Für die Mehrzahl der Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt geschwollene Gelenke ( $\leq 1$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Tofacitinib + MTX gegenüber TNFi + MTX. Für den Endpunkt Infektionen (UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Tofacitinib + MTX gegenüber TNFi + MTX.

## B.6 Kaplan Meier Kurven

### B.6.1 Gesamtmortalität

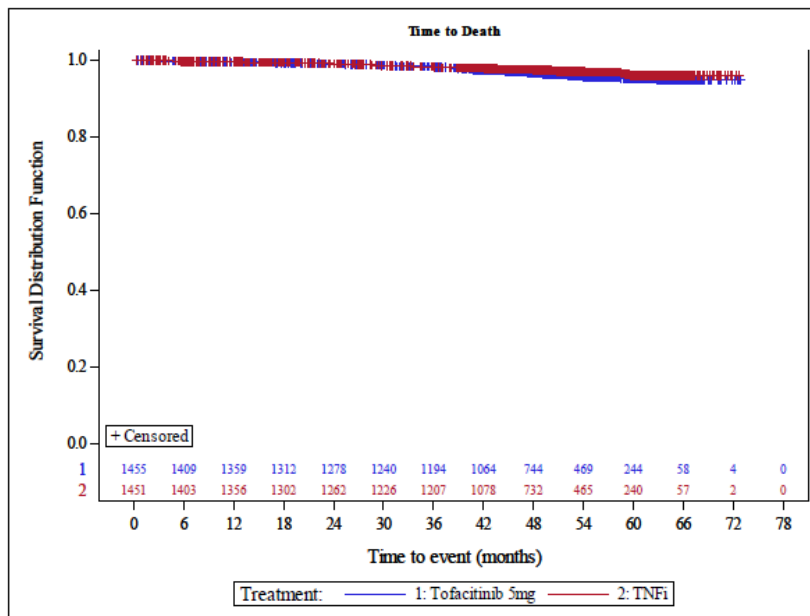


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020

### B.6.2 Nebenwirkungen

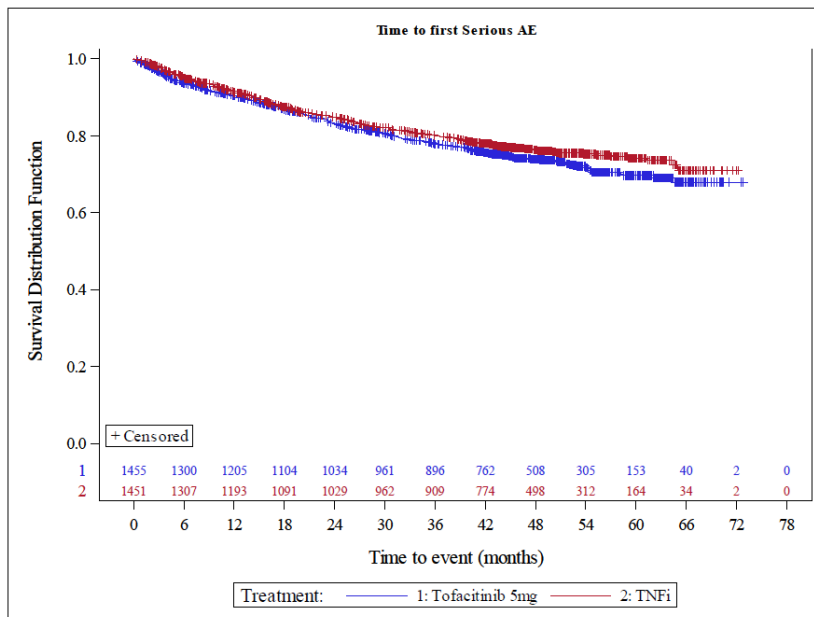


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020

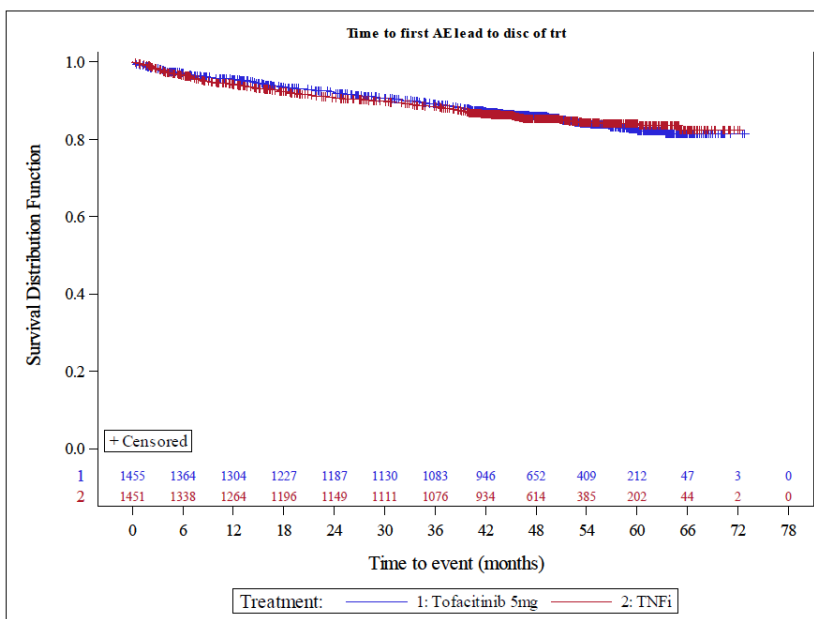


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020

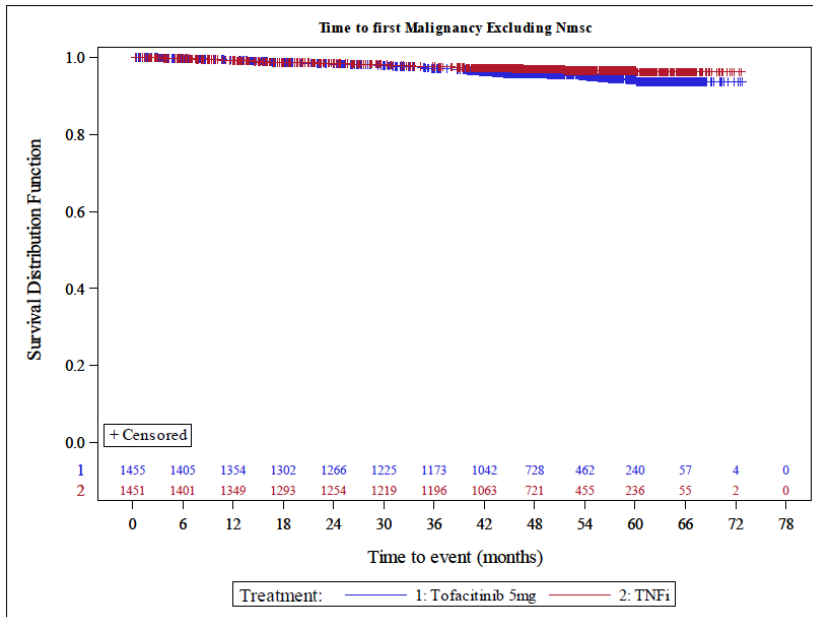


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Malignome (ausgenommen NMSC); Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020

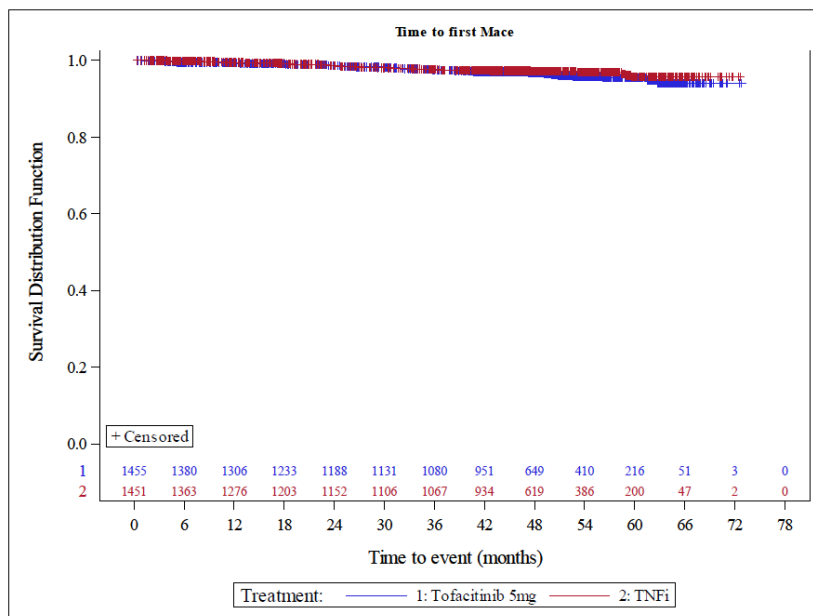


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MACE; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020

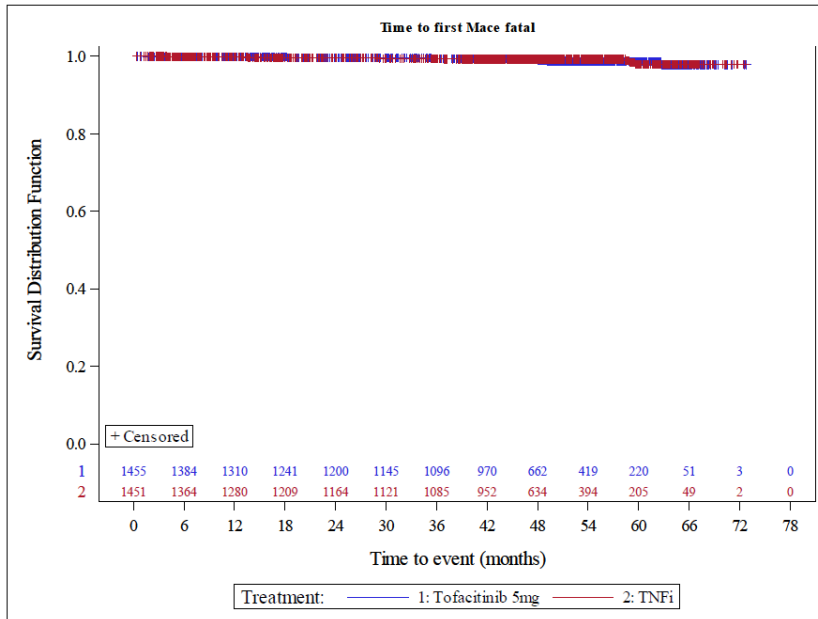


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020

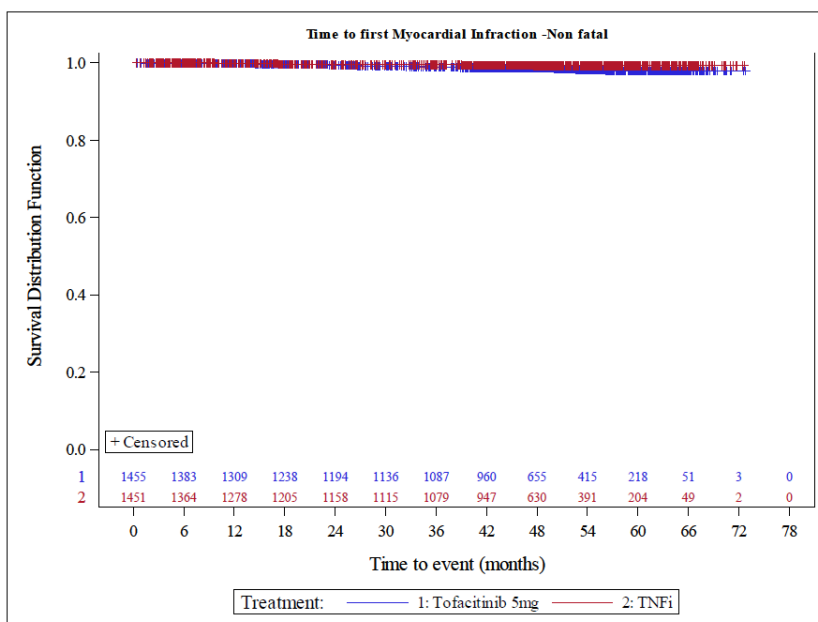


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020

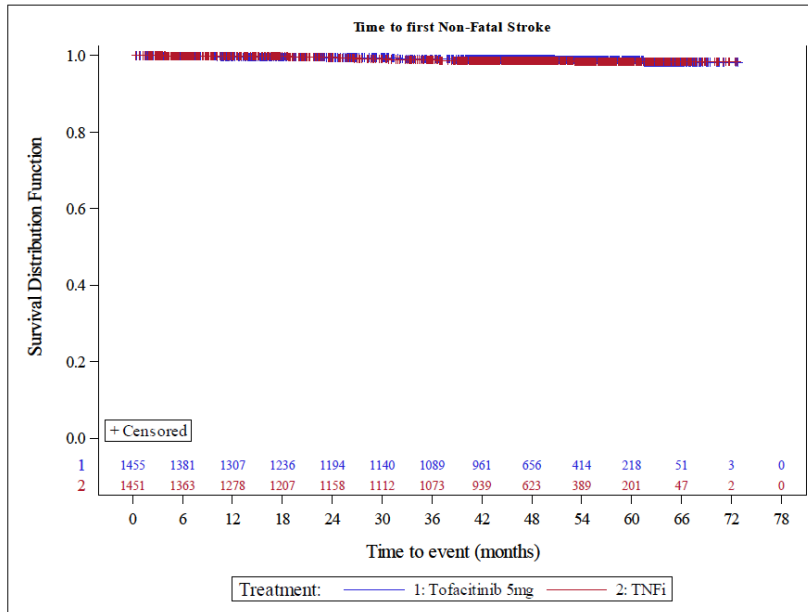


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Hirninfarkt; Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020

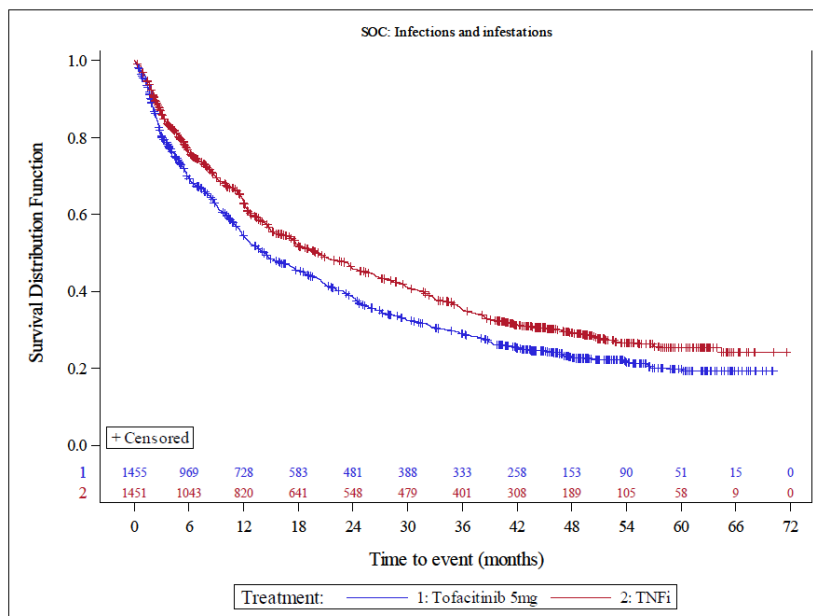


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE); Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020



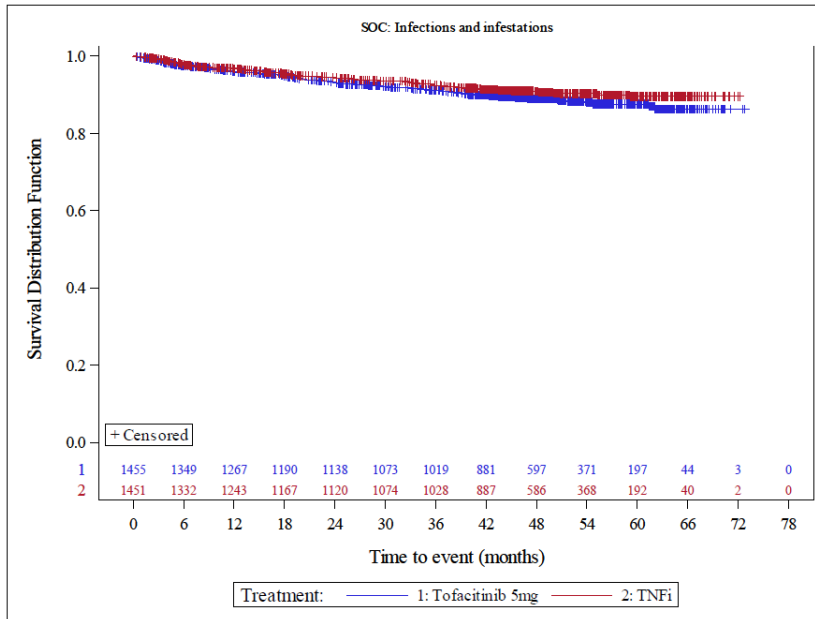


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE); Studie ORAL SURVEILLANCE, finaler Datenschnitt 22.07.2020

**Anhang C Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY**

Tabelle 16: Charakterisierung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ORAL STANDARD	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unzureichendem Ansprechen unter MTX</li> <li>▪ einer kontinuierlichen Einnahme von MTX seit <math>\geq 4</math> Monaten</li> <li>▪ stabile Dosis MTX von 7,5 mg bis 25 mg wöchentlich <math>\geq 6</math> Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tofacitinib 5 mg BID + MTX (N = 204)</li> <li>▪ Tofacitinib 10 mg BID + MTX (N = 201)<sup>b</sup></li> <li>▪ Placebo → Tofacitinib 5 mg BID + MTX (N = 56)<sup>b</sup></li> <li>▪ Placebo → Tofacitinib 10 mg BID + MTX (N = 52)<sup>b</sup></li> <li>▪ Adalimumab 40 mg + MTX (N = 204)</li> </ul>	Screening: 1 Monat  Behandlung: 12 Monate <sup>c</sup>  Beobachtung: 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Sicherheit)	115 Zentren in Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Chile, Costa Rica, Dänemark, Deutschland, Dominikanische Republik, Finnland, Kanada, Korea, Kroatien, Mexico, Philippinen, Polen, Slowakei, Spanien, Thailand, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich  05/2009–03/2011	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 zu Monat 6</li> <li>▪ HAQ-DI zu Monat 3</li> <li>▪ DAS28-4 ESR &lt; 2,6 zu Monat 6</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Morbidität</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

Tabelle 16: Charakterisierung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ORAL STRATEGY	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unzureichendem Ansprechen unter MTX</li> <li>▪ einer kontinuierlichen Einnahme von MTX seit <math>\geq 4</math> Monaten</li> <li>▪ stabile orale Dosis MTX von 15 mg bis 25 mg wöchentlich <math>\geq 6</math> Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation (Umstellung von parenteralem MTX auf orales MTX seit <math>\geq 6</math> Wochen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tofacitinib 5 mg BID (N = 386)<sup>b</sup></li> <li>▪ Tofacitinib 5 mg BID + MTX (N = 378)</li> <li>▪ Adalimumab 40 mg + MTX (N = 388)</li> </ul>	Screening: bis zu 52 Tage  Behandlung: 12 Monate  Beobachtung: 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Sicherheit)	199 Zentren in Argentinien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Chile, Estland, Israel, Kanada, Korea, Lettland, Litauen, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich  08/2014–12/2016	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR50 zu Monat 6</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Morbidität</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
<p>a. Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant.</p> <p>c. Während der 6-monatigen doppelblinden placebokontrollierten Studienphase wurden alle Patientinnen und Patienten aus den beiden Placeboarmen mit unzureichendem Ansprechen zu Monat 3 auf den jeweiligen doppelblinden aktiven Extensionsarm umgestellt, spätestens erfolgte zu Monat 6 die Umstellung zu Tofacitinib 5 mg bzw. 10 mg. Ein unzureichendes Ansprechen nach 3 Monaten ist definiert als das Fehlen einer Verbesserung um mindestens 20 % in sowohl TJC als auch SJC im Vergleich zu Studienbeginn.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; BID: 2-mal täglich; DAS28 4: Disease-Activity-Score-28-4; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SJC: Anzahl der geschwollenen Gelenke; TJC: Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						