

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

Vom 21. Februar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 24.04.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tofacitinib gemäß dem Beschluss vom 1. November 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Tofacitinib

Beschluss vom: 21. Februar 2019
In Kraft getreten am: 21. Februar 2019
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.06.2018):

Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat gegenüber Adalimumab in Kombination mit Methotrexat:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und aktivkontrollierten Studie OPAL BROADEN: Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg. Dargestellt sind die Ergebnisse jener Patienten, die als Begleitmedikation zur Studienmedikation Methotrexat erhalten haben. Die Behandlungsdauer betrug 12 Monate.

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib		Adalimumab		Tofacitinib vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität Es traten keine Todesfälle auf.					
Morbidität^a					
minimale Krankheitsaktivität (MDA) ^b	82	36 (43,9)	70	29 (41,4)	1,06 [0,73; 1,54]; 0,759
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung ≥ 0,35)		53 (64,6)		36 (51,4)	1,26 [0,95; 1,66]; 0,108
	Tofacitinib N=82 ^c		Adalimumab N=70 ^c		Tofacitinib vs. Adalimumab
	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^d (SE)	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^d (SE)	MD ^d [95 %-KI]; p-Wert
Enthesitis (LEI) ^e	1,74 (1,67)	-1,14 (0,14)	1,70 (1,52)	-1,18 (0,15)	0,04 [-0,33; 0,40]; 0,838
Daktylitis (DSS) ^{e,f}	5,28 (7,50)	-4,60 (0,40)	4,63 (7,32)	-3,74 (0,43)	-0,86 [-1,91; 0,19]; 0,108
Juckreiz (ISI NRS) ^e	4,51 (2,90)	-2,37 (0,24)	3,89 (2,86)	-2,09 (0,26)	-0,28 [-0,94; 0,38]; 0,397
arthritisbedingter Schmerz (PAAP VAS) ^{e,g}	55,31 (23,24)	-29,92 (2,64)	51,90 (21,77)	-23,47 (2,89)	-6,45 [-13,62; 0,73]; 0,078
patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (VAS PsA) ^e	62,50 (20,74)	-32,50 (2,64)	60,87 (24,30)	-26,45 (2,85)	-6,05 [-13,16; 1,05]; 0,095

¹ Daten aus dem Addendum des IQWiG (A18-51).

	Tofacitinib N=82 ^c		Adalimumab N=70 ^c		Tofacitinib vs. Adalimumab
	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^d (SE)	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^d (SE)	MD ^d [95 %-KI]; p-Wert
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^e	27,95 (10,35)	9,23 (1,02)	30,34 (11,18)	6,63 (1,11)	2,60 [-0,16; 5,36]; 0,065
Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI) ^e	5,69 (2,09)	-2,80 (0,24)	5,36 (2,09)	-2,35 (0,26)	-0,45 [-1,10; 0,21]; 0,180
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^{e,h}	21,39 (13,21)	-15,52 (1,12)	17,27 (11,45)	-12,19 (1,21)	-3,33 [-6,42; -0,25]; 0,034
Anzahl geschwollener Gelenke ^{e,h}	12,59 (9,33)	-9,77 (0,54)	10,18 (8,58)	-7,81 (0,58)	-1,96 [-3,43; -0,50]; 0,009
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ⁱ	50,70 (22,11)	23,08 (2,29)	52,99 (19,27)	16,29 (2,48)	6,79 [0,57; 13,01]; 0,033 Hedges'g: 0,33 [0,00; 0,65]; 0,048
	Tofacitinib		Adalimumab		Tofacitinib vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a					
DLQI (≤ 1)	82	41 (50,0)	70	33 (47,1)	1,06 [0,76; 1,47]; 0,726
	Tofacitinib N=82 ^c		Adalimumab N=70 ^c		Tofacitinib vs. Adalimumab
	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^d (SE)	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^d (SE)	MD ^d [95 %-KI]; p-Wert
SF-36 ⁱ					
körperlicher Summenscore (PCS)	35,52 (8,17)	7,88 (0,87)	35,88 (8,77)	7,50 (0,94)	0,38 [-1,97; 2,72]; 0,751
psychischer Summenscore (MCS)	40,21 (10,14)	5,67 (1,10)	42,70 (11,43)	4,43 (1,19)	1,24 [-1,75; 4,23]; 0,415

	Tofacitinib		Adalimumab		Tofacitinib vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs	91	61 (67,0)	79	59 (74,7)	–
SUEs		7 (7,7)		8 (10,1)	0,76 [0,29; 2,00]; 0,578
Abbruch wegen UEs		5 (5,5)		4 (5,1)	1,09 [0,30; 3,90]; 0,900
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)		36 (39,6)		34 (43,0)	0,92 [0,64; 1,32]; 0,646
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)		0 (0)		1 (1,3)	n. b.

a: Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte; zwei weitere Analysen mit Angaben zum relativen Risiko ergeben ebenfalls nicht statistisch signifikante Effekte für alle Endpunkte: eine Analyse auf per LOCF ersetzten Daten und eine Analyse, für die ein fehlender Wert zu Monat 12 als Nichtansprechen gewertet wurde, unabhängig vom Ansprechen zu früheren Zeitpunkten.

b: Für die Einstufung als MDA-Ansprecher müssen mindestens 5 der folgenden 7 Kriterien erfüllt sein: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken ≤ 1 ; Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken ≤ 1 ; PASI-Score ≤ 1 oder BSA ≤ 3 %; Schmerz (VAS) ≤ 15 mm; patientenberichtete Krankheitsaktivität (VAS Arthritis) ≤ 20 mm; HAQ-DI-Score (körperlicher Funktionsstatus) $\leq 0,5$; LEI-Score (Enthesitis) ≤ 1 .

c: Patienten mit Wert zu Monat 12; Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

d: MMRM-Auswertung; der pU hat zudem für jeden Endpunkt zwei weitere Arten des Umgangs mit fehlenden Werten vorgelegt (ohne Ersetzung fehlender Werte und ohne Modell; ANCOVA mit LOCF); bei diesen Analysen ergaben sich in keinem Fall statistisch signifikante Unterschiede, sofern sich im herangezogenen MMRM-Modell statistisch nicht-signifikante Ergebnisse oder klar irrelevante Effekte (EQ-5D VAS) zeigten.

e: Negative Änderungen bedeuten Verbesserung; eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib.

f: Die Anzahl der ausgewerteten Patienten beträgt im Tofacitinib-Arm 81 Patienten.

g: Die Anzahl der ausgewerteten Patienten beträgt im Adalimumab-Arm 69 Patienten.

h: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke: basierend auf 68 Gelenken bzw. Anzahl geschwollener Gelenke: basierend auf 66 Gelenken.

i: Positive Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung; eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet ein Vorteil für die Tofacitinib.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DSS: Dactylitis Severity Score; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ISI: Itch Severity Item; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: Minimal Disease Activity; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PAAP: Patient's Assessment of Arthritis Pain; PCS: Physical Component Summary; PsA: Psoriasis Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Es liegen keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

ca. 17.900 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

ca. 8.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xeljanz® (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Januar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte, Informationsmaterial für Patienten sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu Infektionen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tofacitinib soll durch in der Therapie von Patienten mit Psoriasis-Arthritis erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	15.544,07 €
Methotrexat	51,79 € - 180,27 €
Gesamt:	15.595,86 € - 15.724,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Methotrexat	51,79 € - 180,27 €
Adalimumab (Monotherapie)	13.712,23 €
Adalimumab mit Methotrexat	13.764,02 € - 13.892,50 €
Certolizumab Pegol (Monotherapie)	19.178,99 €
Certolizumab Pegol mit Methotrexat	19.230,78 € - 19.359,26 €
Etanercept (Monotherapie)	17.295,20 €
Etanercept mit Methotrexat	17.346,99 € - 17.475,47 €
Golimumab (Monotherapie)	20.385,64 €
Golimumab mit Methotrexat	20.437,43 € - 20.565,91 €
Infliximab (Monotherapie)	17.445,53 €
Infliximab mit Methotrexat	17.497,32 € - 17.625,80 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. Februar 2019)

- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	15.544,07 €
Methotrexat	51,79 € - 180,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt:	15.776,71 € - 15.905,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Methotrexat	51,79 € - 180,27 €
Adalimumab (Monotherapie)	13.712,23 €
Adalimumab mit Methotrexat	13.764,02 € - 13.892,50 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt (Monotherapie)	13.893,08 €
Gesamt (mit Methotrexat)	13.944,87 € - 14.073,35 €
Certolizumab Pegol (Monotherapie)	19.178,99 €
Certolizumab Pegol mit Methotrexat	19.230,78 € - 19.359,26 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt (Monotherapie)	19.359,84 €
Gesamt (mit Methotrexat)	19.411,63 € - 19.540,11 €
Etanercept (Monotherapie)	17.295,20 €
Etanercept mit Methotrexat	17.346,99 € - 17.475,47 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt (Monotherapie)	17.476,05 €
Gesamt (mit Methotrexat)	17.527,84 € - 17.656,32 €
Golimumab (Monotherapie)	20.385,64 €
Golimumab mit Methotrexat	20.437,43 € - 20.565,91 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gesamt (Monotherapie)	20.566,49 €
Gesamt (mit Methotrexat)	20.618,28 € - 20.746,76 €
Infliximab (Monotherapie)	17.445,53 €
Infliximab mit Methotrexat	17.497,32 € - 17.625,80 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt (Monotherapie)	17.626,38 €
Gesamt (mit Methotrexat)	17.678,17 € - 17.806,65 €
Secukinumab (Monotherapie)	10.969,76 € - 21.939,52 €
Secukinumab mit Methotrexat	11.021,55 € - 22.119,79 €
Ustekinumab (Monotherapie)	20.888,31 €
Ustekinumab mit Methotrexat	20.940,10 € - 21.068,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt (Monotherapie)	20.962,76 €
Gesamt (mit Methotrexat)	21.014,55 € - 21.143,03 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) und b)				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Februar 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken