



## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

Vom 21. Februar 2019

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tofacitinib (Xeljanz®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten .....	13
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>20</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>20</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Tofacitinib wurde am 1. Mai 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

In seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Tofacitinib im erstzugelassenen Anwendungsgebiet (rheumatoide Arthritis) gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 31. Januar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Tofacitinib in dem Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis nach § 35a Abs. 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 15. März 2018 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Abs. 5b SGB V stattgegeben. Die Nutzenbewertung von Tofacitinib in dem Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis beginnt zeitgleich mit der Nutzenbewertung von Tofacitinib in dem Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa, spätestens innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes Colitis ulcerosa gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 2 VerfO, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt (4 Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes Psoriasis-Arthritis).

Am 25. Juni 2018 hat Tofacitinib die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa erfolgte am 31. Juli 2018. Beide Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen

der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. August 2018 ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Tofacitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet „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“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tofacitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tofacitinib (Xeljanz®) gemäß Fachinformation**

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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- 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

- 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

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs): Methotrexat, Leflunomid
- Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs): die *TNF-alpha-Inhibitoren* Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab, die *Interleukin-Inhibitoren* Secukinumab und Ustekinumab sowie das *Immunsuppressivum* Abatacept
- der *Phosphodiesterase-4-Inhibitor* Apremilast
- steroidale Antirheumatika: Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): z.B. Acemetacin

zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 2. Juni 2016.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 16. August 2018.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel je nach Schweregrad der Erkrankung nichtsteroidale Antirheumatika, Glukokortikoide, klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs) und biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs) infrage.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor.

Nach Versagen einer csDMARD-Therapie stellt gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen weder die alleinige Behandlung mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum noch die alleinige Behandlung mit einem Glukokortikoid eine adäquate Therapieoption dar. Auch wenn insbesondere die lokale Injektion von Glukokortikoiden ggf. bei einigen Patienten als Add-on-Therapie zur Anwendung kommt, stellen die nichtsteroidalen Antirheumatika sowie die Glukokortikoide im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Therapieoption dar, weshalb beide Wirkstoffklassen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt werden.

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

Für Patienten, die auf eine vorangegangene konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische (csDMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist eine erstmalige Behandlung mit bDMARDs angezeigt. Für diese Patienten wird gemäß den Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2016<sup>2</sup>) die Therapie mit einem *TNF-alpha-Inhibitor* empfohlen. Innerhalb der Wirkstoffklasse der *TNF-alpha-Inhibitoren* (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab) lässt sich kein klinischer Vorteil für einen der Wirkstoffe ableiten, der eine Präferenz bei der Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie stützen würde.

Auch unter der Berücksichtigung, dass neben den *TNF-alpha-Inhibitoren* weitere Biologika mit differenzierten Wirkmechanismen für die Therapie der Psoriasis-Arthritis zugelassen sind, weisen die *TNF-alpha-Inhibitoren* zum derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die erstmalige Anwendung eines bDMARD den höchsten Empfehlungsgrad auf.

Für Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden deshalb die Wirkstoffe Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wird entweder der Wechsel auf einen anderen *TNF-alpha-Inhibitor* (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder der Wechsel auf einen Wirkstoff, dem ein anderer Wirkmechanismus zugrunde liegt, empfohlen. Im vorliegenden Evidenzkörper kann auch für diese Therapiesituation keine Priorisierung der oben genannten *TNF-alpha-Inhibitoren* abgeleitet werden, sodass alle zugelassenen *TNF-alpha-Inhibitoren* als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Zudem werden aufgrund guter Wirksamkeitsdaten im vorliegenden Anwendungsgebiet die *Interleukin-Inhibitoren* Secukinumab (*IL-17*) und Ustekinumab (*IL-12/23*) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

---

<sup>2</sup> Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, De Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):499-510.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tofacitinib wie folgt bewertet:

- a) Für erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Studie OPAL BROADEN. In den relevanten Studienarmen wurde Tofacitinib mit Adalimumab verglichen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR), mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein konventionelles krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (csDMARD) und keiner Vorbehandlung mit einem *TNF-alpha-Inhibitor*. Darüber hinaus sollten bei den Patienten mindestens 3 von 68 druckschmerzhafte und 3 von 66 geschwollene Gelenke sowie eine vom Arzt bestätigte aktive Plaque-Psoriasis vorliegen.

Insgesamt wurden 422 Patienten auf fünf Studienarme randomisiert zugeteilt, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Studienarme Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (n = 107) und Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen (n = 106) relevant sind. Die Studienmedikation wurde zusätzlich zur bereits bestehenden stabilen Therapie mit einem csDMARD (Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin<sup>3</sup> oder Hydroxychloroquin<sup>3</sup>) gegeben. Die Gabe des csDMARD wurde in der Studie bis zum Studienende zusätzlich zur Studienmedikation fortgeführt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, die zulassungskonform mit Tofacitinib behandelt wurden. Tofacitinib ist gemäß Fachinformation ausschließlich in Kombination mit Methotrexat zugelassen. Des Weiteren kommt gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als potenzieller Kombinationspartner für Adalimumab aus der Gruppe der *TNF-alpha-Inhibitoren* nur Methotrexat infrage. In der Studie OPAL BROADEN erhielten die Patienten des Tofacitinib- bzw. Adalimumab-Arms jedoch nicht nur Methotrexat, sondern auch andere csDMARDs als zusätzliche Therapie (Sulfasalazin<sup>3</sup>, Leflunomid und Hydroxychloroquin<sup>3</sup>). Für die vorliegende Bewertung sind jedoch für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur jene Patienten relevant, die Tofacitinib bzw. Adalimumab jeweils in Kombination mit Methotrexat erhalten haben. Die Studienergebnisse für diese Teilpopulationen, in denen die Patienten als Begleitmedikation zusätzlich zur Studienmedikation ausschließlich Methotrexat zu Studienbeginn erhalten und im Studienverlauf fortgeführt haben, wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht und der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Die Behandlungsdauer betrug 12 Monate. Primäre Endpunkte der Studie waren die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology (ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20) zu Monat drei sowie der körperliche Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)) zu Monat drei. Als sekundäre Endpunkte wurden Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Die Patientencharakteristika der betrachteten Teilpopulation zu Beginn der Studie OPAL BROADEN zeigen, dass die Patienten im Mittel knapp 50 Jahre alt und bis auf wenige Patienten weiß waren. In einzelnen Merkmalen zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen jedoch Imbalancen. So wiesen die Patienten im Tofacitinib-Arm im Mittel

---

<sup>3</sup> Sulfasalazin und Hydroxychloroquin sind zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis in Deutschland nicht zugelassen.

beispielsweise eine längere Krankheitsdauer, eine schwerere Daktylitis sowie eine höhere Krankheitsaktivität der Spondylitis Ankylosans auf. Auch litten die Patienten des Tofacitinib-Arms bei Einschluss in die Studie im Mittel an mehr druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken als die Patienten des Adalimumab-Arms.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### **Mortalität**

In der relevanten Teilpopulation traten während des Studienzeitraums keine Todesfälle auf.

### **Morbidität**

#### Minimale Krankheitsaktivität (MDA)

Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität erhoben mit dem MDA zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus erhoben mit dem HAQ-DI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Enthesitis (LEI)

Für den Endpunkt Enthesitis erhoben mit dem LEI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Daktylitis (DSS)

Für den Endpunkt Daktylitis erhoben mit dem DSS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Juckreiz (ISI NRS)

Für den Endpunkt Juckreiz erhoben mit dem ISI NRS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Arthritisbedingter Schmerz (PAAP VAS)

Für den Endpunkt arthritisbedingter Schmerz erhoben mit einer VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (VAS Psoriasis-Arthritis)

Für den Endpunkt patientenberichtete globale Krankheitsaktivität erhoben mit einer VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans erhoben mit dem BASDAI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken zeigt sich bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn bis Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib. Anhand der Mittelwertdifferenz konnte im Vergleich zum Adalimumab-Arm eine Verbesserung um 3,3 Gelenke beobachtet werden (MD -3,33 [95%-KI -6,42; -0,25]; p-Wert = 0,034).

#### Anzahl geschwollener Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken zeigt sich bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn bis Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib. Anhand der Mittelwertdifferenz konnte im Vergleich zum Adalimumab-Arm eine Verbesserung um 2 Gelenke erreicht werden (MD -1,96 [95%-KI -3,43; -0,50]; p-Wert = 0,009).

Weiterhin besteht für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn. Während sich für Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität (PASDAS  $\geq 5,4$ ) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib zeigt (Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen von 4,9 Gelenken), zeigt sich für die Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität (PASDAS  $< 5,4$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei Einschluss der Patienten in die Studie wiesen die Patienten mit hoher Krankheitsaktivität im Mittel 14,5 (Tofacitinib-Arm) bzw. 11,5 (Adalimumab-Arm) geschwollene Gelenke auf. Unter der Therapie mit Tofacitinib erreichten die Patienten im Mittel eine Verbesserung um 12,2 Gelenke, unter der Therapie mit Adalimumab im Mittel eine Verbesserung um 7,4 Gelenke. Da die Anzahl der therapeutisch verbesserten Gelenke durch die Behandlung mit Tofacitinib somit über dem Ausgangswert der Patienten im Adalimumab-Arm lag, war im Kontrollarm keine analoge absolute Verbesserung zum Verumarm möglich. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde jedoch nach den Ausgangswerten zu Baseline der Studie adjustiert, sodass sich relative Änderungen zwischen den Behandlungsgruppen beurteilen lassen.

#### Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MD 6,79 [95%-KI 0,57; 13,01]; p-Wert = 0,033). Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird der Hedges'g herangezogen. Das 95%-Konfidenzintervall liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist (Hedges'g: 0,33 [95%-KI 0,00; 0,65]; p-Wert = 0,048).

### **Lebensqualität**

#### Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Für den DLQI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Für den SF-36 werden die Mental Component Summary (MCS; mentale Summenskala) und die Physical Component Summary (PCS; körperliche Summenskala) getrennt betrachtet. Es zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Nebenwirkungen**

#### SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung lag die randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Studie OPAL BROADEN zugrunde, in der Tofacitinib mit Adalimumab verglichen wurde.

Für Tofacitinib zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den Morbiditätsendpunkten Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, wobei sich ein Vorteil in der Verbesserung der geschwollenen Gelenke nur bei Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität (PASDAS  $\geq 5,4$ ) zeigt.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen sich hingegen in allen weiteren erhobenen Morbiditätsendpunkten (Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus, Enthesitis, Daktylitis, Juckreiz, arthritsbedingter Schmerz, Fatigue und Gesundheitszustand) sowie in den Endpunktkategorien der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen.

Die statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Tofacitinib in den Endpunkten Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke werden im Ausmaß als gering eingestuft.

In der Gesamtbetrachtung werden die Effekte von Tofacitinib deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie. Aus der Studie konnten jedoch nur jene Patienten für die Nutzenbewertung herangezogen werden, die zulassungskonform mit Tofacitinib behandelt wurden (d.h. in Kombination mit Methotrexat) und die als Begleitmedikation zu Adalimumab ebenfalls Methotrexat erhalten haben. Weiterhin sind nicht alle für die Nutzenbewertung relevanten Patienten in die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte eingegangen. So fehlen in den Auswertungen zu den Endpunkten minimale Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität mehr als 10 % der Patienten. Bei allen weiteren Morbiditätsendpunkten ist die Anzahl der Patienten, die in die Auswertung eingingen, unklar. Es wird angenommen, dass bis zu 11 % der Patienten vollständig in den Auswertungen fehlen. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotential für die Ergebnisse der Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität als hoch eingeschätzt.

Eine weitere mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse kann aus der ungleichen Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den Studienarmen resultieren, da sich in relevanten Merkmalen Imbalancen zeigen. Bei Betrachtung der Patientencharakteristika zu Beginn der Studie OPAL BROADEN wird deutlich, dass die Patienten im Tofacitinib-Arm im Vergleich zum Adalimumab-Arm im Mittel beispielsweise eine längere Krankheitsdauer, eine höhere Anzahl an druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, eine schwerere Daktylitis sowie eine höhere Krankheitsaktivität der Spondylitis Ankylosans aufwiesen. Diese Imbalancen deuten darauf hin, dass die Patienten im Tofacitinib-Arm insgesamt von einem schwereren Krankheitsverlauf der Psoriasis-Arthritis betroffen sein könnten als die Patienten

im Adalimumab-Arm. Dies spiegelt sich insbesondere in dem Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke wider, wo der Baselinewert der Patienten im Adalimumab-Arm numerisch unter dem Wert der Veränderung zu Studienende im Tofacitinib-Arm lag. Auch wenn diesem Sachverhalt bei der Auswertung der Studienergebnisse durch eine Adjustierung nach den Baselinewerten der Studie Rechnung getragen wurde, verbleiben bei der Interpretation der statistisch signifikanten Effekte im Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke mögliche Unsicherheiten.

Insgesamt erfolgt daher trotz des Vorliegens einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.

- b) Für erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Patientenpopulation keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tofacitinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

und

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

##### Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT OPAL BROADEN vor, in der Tofacitinib mit Adalimumab (jeweils in Kombination mit Methotrexat) verglichen wurde.

Bei den Morbiditätsendpunkten Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib gegenüber Adalimumab, welcher im Ausmaß als gering eingestuft wird. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich hingegen zwischen den Behandlungsgruppen in allen weiteren erhobenen Morbiditätsendpunkten sowie in den Endpunktkategorien der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen.

Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse der Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität wird aufgrund fehlender Patienten, die nicht in die Auswertung der einzelnen Endpunkte eingegangen sind, als hoch eingeschätzt. Zudem ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse eingeschränkt, da Imbalancen bei den Baselinewerten der Patientencharakteristika zu Studienbeginn darauf hindeuten, dass die Patienten im Tofacitinib-Arm einen schwereren Krankheitsverlauf der Psoriasis-Arthritis haben könnten als die Patienten im Adalimumab-Arm.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab festgestellt.

#### Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA 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 bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine vergleichenden Studien von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab im Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis aus dem Jahr 2018<sup>4</sup> zugrunde gelegt. Eine Abweichung ergibt sich jedoch dahingehend, dass Tofacitinib ausschließlich in Kombination mit Methotrexat zugelassen ist. Daher schließt der pharmazeutische Unternehmer die Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat aus. Anhand einer Querschnittsstudie aus dem Jahr 2013<sup>5</sup> ergibt sich ein Anteil von 11 % an Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis, die eine Methotrexat-Unverträglichkeit aufweisen. Der Patientenanteil von 11 % mit einer Methotrexat-Unverträglichkeit wird daher in beiden Gruppen jeweils von der Anzahl der Patienten abgezogen.

## **2.3 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](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.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2019).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Tofacitinib ist ausschließlich in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen. Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie können hingegen sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

---

<sup>4</sup> Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Ixekizumab vom 16. August 2018.

<sup>5</sup> Calsan MB, Van den Bosch OF, Creemers MC, Custers M, Heurkens AH, Van Woerkom JM et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(6): R217.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
Adalimumab	kontinuierlich, alle 2 Wochen	26	1	26
Certolizumab Pegol	kontinuierlich, alle 2 Wochen	26	1	26
Etanercept	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1	52
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Infliximab	kontinuierlich, alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1	52
Patientenpopulation b)				
Secukinumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Ustekinumab	kontinuierlich, alle 12 Wochen	4,3	1	4,3 <sup>6</sup>
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1	52

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

<sup>6</sup> Angabe hier gerundet. Die weitere Berechnung der Kosten erfolgte mit ungerundetem Wert.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen.<sup>7</sup> Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

---

<sup>7</sup> [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile) (zuletzt abgerufen am: 14.12.2018)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahres- durchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Methotrexat	7,5 mg – 30 mg	7,5 mg – 30 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 15 mg	52	52 x 7,5 mg – 104 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26	26 x 40 mg
Certolizumab Pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26	26 x 200 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52	52 x 50 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Infliximab	385 mg	5 mg/kg; 385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
ggf. Methotrexat	7,5 mg – 30 mg	7,5 mg – 30 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 15 mg	52	52 x 7,5 mg – 104 x 15 mg
Patientenpopulation b)					
Secukinumab	150 mg - 300 mg	150 mg - 300 mg	1 x 150 mg - 2 x 150 mg	12	12 x 150 mg - 24 x 150 mg
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg
ggf. Methotrexat	7,5 mg – 30 mg	7,5 mg – 30 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 15 mg	52	52 x 7,5 mg – 104 x 15 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib	182 FTA	3.877,14 €	1,77 €	0,00 €	3.875,37 €
Methotrexat 7,5 mg <sup>8</sup>	30 TAB	33,42 €	1,77 €	1,77 €	29,88 €
Methotrexat 15 mg <sup>8</sup>	30 TAB	57,45 €	1,77 €	3,68 €	52,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Adalimumab 40 mg	6 ILO	3.354,43 €	1,77 €	188,30 €	3.164,36 €
Certolizumab Pegol 200 mg	6 ILO	4.692,40 €	1,77 €	264,71 €	4.425,92 €
Etanercept 50 mg	12 ILO	4.231,35 €	1,77 €	238,38 €	3.991,20 €
Golimumab 50 mg	3 ILO	5.403,50 €	1,77 €	305,32 €	5.096,41 €
Infliximab 100 mg <sup>8</sup>	5 PIK	3.649,77 €	1,77 €	293,09 €	3.354,91 €
Methotrexat 7,5 mg <sup>8</sup>	30 TAB	33,42 €	1,77 €	1,77 €	29,88 €
Methotrexat 15 mg <sup>8</sup>	30 TAB	57,45 €	1,77 €	3,68 €	52,00 €
Patientenpopulation b)					
Secukinumab 150 mg	6 ILO	5.486,65 €	1,77 €	0,00 €	5.484,88 €
Ustekinumab 45 mg	1 ILO	5.110,75 €	1,77 €	288,60 €	4820,38 €
Methotrexat 7,5 mg <sup>8</sup>	30 TAB	33,42 €	1,77 €	1,77 €	29,88 €
Methotrexat 15 mg <sup>8</sup>	30 TAB	57,45 €	1,77 €	3,68 €	52,00 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab

<sup>8</sup> Festbetrag

und Ustekinumab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Darüber hinaus ist im Regelfall zur Erkennung der Lungentuberkulose eine Röntgen-Thoraxaufnahme erforderlich. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Tofacitinib auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>9</sup>. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Für die Patientenpopulation a) fallen somit für das zu bewertende Arzneimittel (Tofacitinib) sowie für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab) regelhaft die gleichen zusätzlichen GKV-Leistungen an, sodass diese im Beschluss für Teilpopulation a) nicht dargestellt werden.

Für die Patientenpopulation b) hingegen ergeben sich regelhaft Unterschiede bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, da bei einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Secukinumab) keine Testung auf eine Tuberkuloseinfektion und bei zwei Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ustekinumab, Secukinumab) keine Testung auf eine vorliegende HBV-Infektion durchgeführt werden muss.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €
	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>10</sup>	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €

<sup>9</sup> „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“

[http://www.dgvs.de/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Hepatitis\\_B/Leitlinie\\_Hepatitis\\_B.pdf](http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf)

<sup>10</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
	HBV-DNA (GOP 32823) <sup>11</sup>	1	89,50 €	89,50 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Ustekinumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>10</sup>	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) <sup>11</sup>	1	89,50 €	89,50 €

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

<sup>11</sup> Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 13. November 2017, eingegangen am 13. November 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. Januar 2018 statt. Am 11. September 2018 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 22. August 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. August 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tofacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Dezember 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Januar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 7. Januar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. Februar 2019 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2018 11. September 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Plenum	15. März 2018	Beschlussfassung über einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a Abs. 5b SGB V
AG § 35a	3. Januar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Januar 2019 23. Januar 2019 6. Februar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Februar 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken