



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Tofacitinib (Psoriasis-Arthritis)

Vom 21. Februar 2019

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	20
4. Verfahrensablauf .....	20
5. Beschluss .....	22
6. Anhang .....	32
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	32
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>37</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	37
2. Bewertungsentscheidung .....	37
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	37
2.2 Nutzenbewertung .....	37
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	37
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	37
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	37
2.2.4 Therapiekosten .....	37
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>38</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	39
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	44
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	45
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	45
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	47
5.1 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH .....	47

5.2	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	69
5.3	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH .....	88
5.4	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	91
5.5	Stellungnahme: Amgen GmbH .....	99
5.6	Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH .....	107
5.7	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	113
5.8	Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH .....	120
5.9	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH .....	124
5.10	Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	130
5.11	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	140
5.12	Stellungnahme: Rheumatologie/Uniklinikum Frankfurt .....	146
5.13	Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) .....	154
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>162</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	162
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	173

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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 (Psoriasis-Arthritis) 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 (Psoriasis-Arthritis) 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 (Psoriasis-Arthritis) (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 (Psoriasis-Arthritis) 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

---

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

Patienten weiß waren. In einzelnen Merkmalen zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen jedoch Imbalancen. So wiesen die Patienten im Tofacitinib-Arm im Mittel 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 (Psoriasis-Arthritis)) 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-Steuer (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.

### Behandlungsdauer:

---

<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.

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.

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:

<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)

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
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 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
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:

<sup>8</sup> Festbetrag

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 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)	1	58,00 €	58,00 €

<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)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
	spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)			
	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 €
	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	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Certolizumab Pegol	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>10</sup>	1	5,50 €	5,50 €
Etanercept	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
Golimumab Infliximab	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.

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

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

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.

### **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 (Psoriasis-Arthritis) 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 (Psoriasis-Arthritis) 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

## **5. Beschluss**

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 (Psoriasis-Arthritis) gemäß dem Beschluss vom 1. November 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## **Tofacitinib (Psoriasis-Arthritis)**

Beschluss vom: 21. Februar 2019  
In Kraft getreten am: 21. Februar 2019  
BANz AT 13.05.2019 B1

### **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 (Psoriasis-Arthritis) 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 (Psoriasis-Arthritis) in Kombination mit Methotrexat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>12</sup>

- b) 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
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität Es traten keine Todesfälle auf.					
<b>Morbidität<sup>a</sup></b>					
minimale Krankheitsaktivität (MDA) <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>		Adalimumab N=70 <sup>c</sup>		Tofacitinib vs. Adalimumab
	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>d</sup> (SE)	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>d</sup> (SE)	MD <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Enthesitis (LEI) <sup>e</sup>	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) <sup>e,f</sup>	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) <sup>e</sup>	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) <sup>e,g</sup>	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) <sup>e</sup>	62,50 (20,74)	-32,50 (2,64)	60,87 (24,30)	-26,45 (2,85)	-6,05 [-13,16; 1,05]; 0,095

<sup>12</sup> Daten aus dem Addendum des IQWiG (A18-51).

	Tofacitinib N=82 <sup>c</sup>		Adalimumab N=70 <sup>c</sup>		Tofacitinib vs. Adalimumab
	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>d</sup> (SE)	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>d</sup> (SE)	MD <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Fatigue (FACIT-Fatigue) <sup>e</sup>	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) <sup>e</sup>	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 <sup>e,h</sup>	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 <sup>e,h</sup>	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) <sup>i</sup>	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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>a</sup></b>					
DLQI (≤ 1)	82	41 (50,0)	70	33 (47,1)	1,06 [0,76; 1,47]; 0,726
	Tofacitinib N=82 <sup>c</sup>		Adalimumab N=70 <sup>c</sup>		Tofacitinib vs. Adalimumab
	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>d</sup> (SE)	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>d</sup> (SE)	MD <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert
SF-36 <sup>i</sup>					
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
<b>Nebenwirkungen</b>					
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  $\leq 1$ ; Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken  $\leq 1$ ; PASI-Score  $\leq 1$  oder BSA  $\leq 3$  %; Schmerz (VAS)  $\leq 15$  mm; patientenberichtete Krankheitsaktivität (VAS Arthritis)  $\leq 20$  mm; HAQ-DI-Score (körperlicher Funktionsstatus)  $\leq 0,5$ ; LEI-Score (Enthesitis)  $\leq 1$ .

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

- c) 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 (Psoriasis-Arthritis)) 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.

#### 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-Taxe: 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Montag, 13. Mai 2019  
BANz AT 13.05.2019 B1  
Seite 1 von 5

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

#### **Tofacitinib**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Juni 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) gegebenenfalls 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) gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



## Studienergebnisse nach Endpunkten:\*

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende anti-rheumatische (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
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität <span style="float: right;">Es traten keine Todesfälle auf.</span>					
<b>Morbidität<sup>a</sup></b>					
minimale Krankheitsaktivität (MDA) <sup>b</sup>	82	36 (43,9)	70	29 (41,4)	1,06 [0,73; 1,54]; 0,759
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung $\geq 0,35$ )		53 (64,6)		36 (51,4)	1,26 [0,95; 1,66]; 0,108
	Tofacitinib N = 82 <sup>c</sup>		Adalimumab N = 70 <sup>c</sup>		Tofacitinib vs. Adalimumab
	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>d</sup> (SE)	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>d</sup> (SE)	MD <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Enthesitis (LEI) <sup>e</sup>	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) <sup>e, f</sup>	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) <sup>e</sup>	4,51 (2,90)	-2,37 (0,24)	3,89 (2,86)	-2,09 (0,26)	-0,28 [-0,94; 0,38]; 0,397
arthritsbedingter Schmerz (PAAP VAS) <sup>e, g</sup>	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) <sup>e</sup>	62,50 (20,74)	-32,50 (2,64)	60,87 (24,30)	-26,45 (2,85)	-6,05 [-13,16; 1,05]; 0,095
Fatigue (FACIT-Fatigue) <sup>e</sup>	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) <sup>e</sup>	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 <sup>e, h</sup>	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 <sup>e, h</sup>	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) <sup>i</sup>	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
Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib		Adalimumab		Tofacitinib vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>a</sup></b>					
DLQI ( $\leq 1$ )	82	41 (50,0)	70	33 (47,1)	1,06 [0,76; 1,47]; 0,726

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



	Tofacitinib N = 82 <sup>c</sup>		Adalimumab N = 70 <sup>c</sup>		Tofacitinib vs. Adalimumab
	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>d</sup> (SE)	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>d</sup> (SE)	MD <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>SF-36<sup>l</sup></b>					
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
<b>Nebenwirkungen</b>					
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 fünf der folgenden sieben 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) ≤ 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 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 anti-rheumatische (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](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 anti-rheumatische (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 €
<b>Gesamt:</b>	<b>15 595,86 € – 15 724,34 €</b>
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-Taxe: 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 €
<b>Gesamt:</b>	<b>15 776,71 € – 15 905,19 €</b>
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 €
<b>Gesamt (Monotherapie)</b>	<b>13 893,08 €</b>
<b>Gesamt (mit Methotrexat)</b>	<b>13 944,87 € – 14 073,35 €</b>



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
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 €
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 zu Buchstabe 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. August 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Tofacitinib (Psoriasis-Arthritis) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 1. Februar 2019 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

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

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis Arthritis)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis Arthritis)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tofacitinib
- **Handelsname:** Xeljanz®
- **Therapeutisches Gebiet:** Psoriasis Arthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.12.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.12.2018
- **Beschlussfassung:** Ende Februar 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Der maßgebliche Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens wurde gemäß § 35a Absatz 5b SGB V verlegt.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-373)

- [Modul 1 \(278,3 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2535/2018-08-14\\_Modul1\\_Tofacitinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2535/2018-08-14_Modul1_Tofacitinib.pdf))
- [Modul 2 \(498,1 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2536/2018-08-14\\_Modul2\\_Tofacitinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2536/2018-08-14_Modul2_Tofacitinib.pdf))

- [Modul 3A \(958,2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2537/2018-08-14\\_Modul3A\\_Tofacitinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2537/2018-08-14_Modul3A_Tofacitinib.pdf))
- [Modul 3B \(1,1 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2538/2018-08-14\\_Modul3B\\_Tofacitinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2538/2018-08-14_Modul3B_Tofacitinib.pdf))
- [Modul 4A \(5,6 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2539/2018-08-14\\_Modul4A\\_Tofacitinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2539/2018-08-14_Modul4A_Tofacitinib.pdf))
- [Modul 4B \(721,8 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2540/2018-08-14\\_Modul4B\\_Tofacitinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2540/2018-08-14_Modul4B_Tofacitinib.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### [Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(2,6 MB, PDF\)](#)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2542/2018-09-01\\_Informationen-zVT\\_Tofacitinib\\_D-373.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2542/2018-09-01_Informationen-zVT_Tofacitinib_D-373.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tofacitinib (Xeljanz®)

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.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten,

1. die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

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

2. die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

- 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

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Stand der Information: September 2018

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.12.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(394,6 kB, PDF\)](#)

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.12.2018
- Mündliche Anhörung: 07.01.2019  
Bitte melden Sie sich bis zum 31.12.2018 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)  
(155,5 kB, Word)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.12.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich  
([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Tofacitinib%20-%202018-09-01-D-373>) mit Betreffzeile

*Stellungnahme - Tofacitinib - 2018-09-01-D-373*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.01.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.12.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Februar 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Zugehörige Verfahren

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis Arthritis) - Gemeinsamer Bundesauswahlausschuss von 4  
Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.05.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/287/>)
- [Verfahren vom 01.05.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/361/>)
- [Verfahren vom 01.09.2018 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/380/>)

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.01.2019 um 16:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Tofacitinib (Psoriasis-Arthritis)**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	21.01.2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	21.12.2018
Novartis Pharma GmbH	11.12.2018
AbbVie Deutschland	13.12.2018
AMGEN GmbH	16.12.2018
MSD SHARP & DOHME GMBH	14.12.2018
Lilly Deutschland GmbH	17.12.2018
Almirall Hermal GmbH	18.12.2018
Janssen-Cilag GmbH	19.12.2018
medac GmbH	11.12.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	21.12.2018
Prof. Dr. med. Harald Burkhardt, Rheumatologie/Uniklinikum Frankfurt	19.12.2018
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	24.12.2018

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>						
Leverkus, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Jobst, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kisser, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Meng, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Jentzsch, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wasmuth, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>AbbVie Deutschland</b>						
Holland, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sternberg, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>AMGEN GmbH</b>						
Herrmann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Franke, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

MSD SHARP & DOHME GMBH						
Gladbach, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Steck, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Lilly Deutschland GmbH						
Zschocke, Hr.Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pfarr, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Almirall Hermal GmbH						
Dyukukha, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dorn, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Franz, Fr.	ja	Ja	nein	nein	nein	nein
Tran, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
medac GmbH						
Bahr, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. med. Harald Burkhardt, Rheumatologie/Uniklinikum Frankfurt						
Hr. Kekow	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (XELJANZ®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tofacitinib ist ein oral anzuwendender Wirkstoff mit immunmodulierender Wirkung aus der Klasse der Januskinase (JAK)-Inhibitoren und besitzt einen in der Therapie der Psoriasis-Arthritis (PsA) neuartigen Wirkmechanismus, gekennzeichnet durch eine starke und selektive Inhibition der JAK-Familie, bestehend aus den Tyrosinkinase (TYK) JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 (1, 2). Diese sind an der Signaltransduktion proinflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt und spielen bei der Pathogenese der PsA eine wichtige Rolle (3, 4). Die Hemmung von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib dämpft die Signalübertragung von Interleukinen (IL) und von Typ I- und Typ II-Interferonen (5-7), was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat (8).</p> <p>Tofacitinib ist bisher der einzige Wirkstoff mit diesem Wirkmechanismus, der in der Europäischen Union (EU) für die Behandlung der PsA zugelassen ist. Die Zulassung erfolgte am 25.06.2018.</p> <p>Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Das Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, welches</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand dieser Stellungnahme ist, wurde am 14.08.2018 eingereicht.</p> <p>Für die Teilpopulation a), Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben, liegt die randomisierte kontrollierte direkt vergleichende Studie OPAL BROADEN vor. Auf Basis dieser Studie wurde der Zusatznutzen anhand der Studienpopulation abgeleitet. Die klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität und langfristige Freiheit von Symptomen ist in dem chronischen Krankheitsbild der PsA oberstes Ziel der Therapie. In der Gesamtschau ergibt sich somit für die Teilpopulation a) durch die beobachteten Vorteile bei den Endpunkten Krankheitsaktivität und Funktionsstatus, bei leicht verbesserter Verträglichkeit, ein <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3.12.2018 veröffentlicht. Nach Einschätzung des IQWiG ist die Ableitung des Zusatznutzens anhand die Ergebnisse aller Patienten beider Behandlungsarme nicht sachgerecht, da ein relevanter Anteil der Patienten des Vergleichsarms nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gemäß der Festlegung des G-BA erhalten hat. Gemäß der Festlegung der zVT kommt als potenzieller Kombinationspartner für Adalimumab aus der Gruppe der TNF-alpha-Hemmer ausschließlich Methotrexat (MTX) in Frage. In der Studie OPAL BROADEN erhielten 24,5 % der Patienten im Adalimumab entgegen den Vorgaben der zVT Sulfasalazin, Leflunomid oder Hydroxychloroquin als zusätzliche</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie. Lediglich 75,5 % der Patienten wurden zusätzlich mit MTX behandelt. Somit erhielten weniger als 80 % der Patienten Adalimumab entsprechend der Vorgabe der zVT, sodass für die Zielpopulation keine verlässliche Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der vorgelegten Daten möglich ist.</p> <p>Pfizer Pharma GmbH geht im Rahmen dieser Stellungnahme auf die Bemerkung des IQWiG ein und hat eine zusätzliche Analyse durchgeführt, in welcher lediglich Patienten beider Behandlungsarme betrachtet werden, die ausschließlich MTX als Begleitmedikation erhalten haben. Analog zur Analyse der Gesamtpopulation ergibt sich für diese Population, in der Gesamtschau ebenfalls ein <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.</p> <p>Detaillierte Ausführungen hierzu finden sich in den spezifischen Aspekten dieser Stellungnahme.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.15, Z.10	<p>Anmerkung: <u>Patienten ohne Symptomatik zu Studienbeginn</u></p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung folgendes an: <i>„Hierbei sind auf Endpunktebene insbesondere auch solche Analysen notwendig, die die im Studienverlauf erhobenen Daten von Patientinnen und Patienten ohne Symptomatik zu Studienbeginn (bspw. Juckreiz, Daktylitis, Enthesitis) berücksichtigen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In den im Dossier und in der Stellungnahme vorgelegten Analysen wurden die Patienten, die zu Studienbeginn keine Symptomatik hatten mit berücksichtigt, d.h. das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.</p> <p>Eine Ausnahme stellen die Endpunkte PASI und NAPSI dar, für die im Studienverlauf keine Daten erhoben wurden, falls die Patienten zu Baseline symptomfrei waren (definiert als BSA&lt;3% zu Baseline für Erscheinungsfreiheit der Haut; als NAPSI=0 zu Baseline für Erscheinungsfreiheit der Nägel). Dies betrifft in der Folge auch den kombinierten Score CPDAI, welcher den PASI beinhaltet.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus diesem Grund lag in der Studienpopulation bei den Endpunkten PASI und CPDAI der Anteil an fehlenden Werten bei mehr als 25% und bei dem Endpunkt NAPSI bei mehr als 15% (siehe Tabelle 1). Der Anteil an fehlenden Werten aus anderen Gründen liegt – bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Datenerhebung – bei unter 15%.</p> <p>In der MTX-Population lag bei den Endpunkten PASI und CPDAI der Anteil an fehlenden Werten bei mehr als 20% und bei dem Endpunkt NAPSI bei mehr als 15% (siehe Tabelle 2). Der Anteil an fehlenden Werten aus anderen Gründen liegt – bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Datenerhebung – bei unter 15%.</p>	
S. 14, Z. 9-21, S. 15, Z. 4-9	<p>Anmerkung: <u>Relevante Patientenpopulation für die Nutzenbewertung</u> Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung zur relevanten Patientenpopulation folgendes an: <i>„Im Adalimumabarm erhielten 24,5 % der Patientinnen und Patienten entgegen den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfasalazin, Leflunomid oder Hydroxychloroquin als zusätzliche Therapie. (...) Somit erhielten weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten Adalimumab entsprechend der Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sodass für die Zielpopulation keine verlässliche Aussage zum</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Zusatznutzen auf Basis der vorgelegten Daten möglich ist.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Tofacitinib ist in Kombinationstherapie mit MTX zugelassen für Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD Therapie unzureichend angesprochen haben. Die Zielpopulation von Tofacitinib umfasst somit keine Patienten, die aufgrund einer Unverträglichkeit oder von Kontraindikationen keine Begleittherapie mit MTX bekommen können.</p> <p>Eine Basistherapie mit Leflunomid ist bei der PsA jedoch nicht auf Patienten mit Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber MTX beschränkt. Gemäß Therapiehinweis des G-BA (9) „(kommt) bei der kleinen Gruppe von Patienten mit Psoriasis-Arthritis ohne wesentliche dermatologische Symptomatik (...), sofern eine Therapie mit NSAR nicht ausreichend ist, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Einsatz von Leflunomid oder MTX in Betracht.“ Auch laut GRAPPA Leitlinien können nicht-MTX csDMARD bei csDMARD-naiven Patienten mit peripherer Arthritis eingesetzt werden (10).</p> <p>Adalimumab ist zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben, indiziert. Im Gegensatz zur Zulassung in der rheumatoiden</p>	<p>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, Leflunomid und Hydroxychloroquin). 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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arthritis oder der juvenilen idiopathischen Arthritis liegt bei der PsA keine Einschränkung auf eine Kombinationstherapie mit Methotrexat vor (11).</p> <p>Bei der PsA gibt es hinsichtlich der Begleittherapie mit csDMARD bei einer Biologikatherapie nur unzureichende Evidenz, um eine Präferenz zu MTX auszusprechen (9, 10).</p> <p>Fazit: Der Ausschluss von Leflunomid als zulässige Begleittherapie von Adalimumab als zVT entspricht nicht dem aktuellen medizinischen Wissensstand.</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten aller Patientinnen und Patienten des Tofacitinib- und Adalimumabarms nicht ausreichend, um verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Hierzu sind umfassende Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die Tofacitinib bzw. Adalimumab jeweils in Kombination mit Methotrexat erhalten haben, erforderlich.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Um den Bedenken des IQWiG hinsichtlich der Umsetzung der ZVT Rechnung zu tragen, wurden die Ergebnisse in beiden Studienarmen für diejenigen Patienten neu analysiert, die</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausschließlich mit MTX als Vor- und Begleittherapie behandelt wurden. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 3 den Ergebnissen für die Studienpopulation gegenübergestellt. Zwar zeigen sich kleinere Unterschiede bei einzelnen Endpunkten, in der Gesamtschau verbleiben aber in beiden Populationen Vorteile für Tofacitinib vom Ausmaß gering, denen keine Nachteile entgegenstehen. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ist somit für beide Populationen gleich.</p> <p>Somit konnte Pfizer zeigen, dass der Zusatznutzen von Tofacitinib von der Begleittherapie unabhängig ist. Pfizer ist der Auffassung, die Bedenken des IQWiG dadurch adäquat adressiert zu haben.</p>	
S. 30, Z. 26-30	<p>Anmerkung: <u>Verbrauch von Infliximab</u></p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung folgendes angemerkt:</p> <p><i>„Der Verbrauch von Infliximab richtet sich nach dem Körpergewicht [30]. Für seine Berechnungen nimmt der pU ein durchschnittliches Körpergewicht von 85 kg an. Aktuelle Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 weisen ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg aus [32]. Der vom pU angesetzte Verbrauch von Infliximab stellt daher bei der Kostenberechnung eine Überschätzung dar.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>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. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Kostenberechnung von Infliximab wurde an das neue durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen von 77,0 kg angepasst [siehe Tabelle 4 und Dokument zu eigenen Berechnungen der Jahrestherapiekosten (12)].	
S. 31, Z. 2-11	<p>Anmerkung: <u>Zusätzliche GKV-Kosten</u></p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung folgendes angemerkt:</p> <p><i>„Für Tofacitinib, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Methotrexat gibt der pU teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die gemäß der entsprechenden Fachinformationen lediglich einmalig vor Therapiebeginn anfallen (z. B. Test auf Hepatitis B-Infektion) [...]. Diese sind für die Betrachtung der Erhaltungstherapie nicht relevant.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Für Tofacitinib vernachlässigt der pU Untersuchungen auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektionen in den Folgejahren, die gemäß Fachinformation während der Anwendung anfallen [7].“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Um den Anmerkungen des IQWiG Rechnung zu tragen, wurden die</p>	<p>Für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab 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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatzkosten für alle Therapien entsprechend überarbeitet und der Test auf eine HBV-Infektion für die Erhaltungsphase nicht veranschlagt. Die Kosten für Untersuchungen auf eine aktive oder inaktive Tuberkulose wurden für die Erhaltungsphase sowohl für Tofacitinib, als auch für Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Certolizumab Pegol und Ustekinumab mit aufgenommen. Eine entsprechende Neuberechnung der Jahrestherapiekosten befindet sich in Tabelle 4 und im Dokument zu eigenen Berechnungen der Jahrestherapiekosten (12).	sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. 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.
S. 18, Z. 21-29	Anmerkung: <u>Anpassung der zVT</u> Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung folgendes angemerkt:  <i>„Im Verlauf der Nutzenbewertung von Tofacitinib hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis angepasst [11]; die Anpassung ist im Dossier somit nicht berücksichtigt. Im Rahmen der Anpassung wurden Certolizumab Pegol für Fragestellung 1 sowie Certolizumab Pegol, Secukinumab und Ustekinumab für Fragestellung 2 als weitere Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgenommen. Es ist davon auszugehen, dass die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibt, da im Rahmen der Vollständigkeitsprüfung keine direkt vergleichenden Studien von</i>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Tofacitinib im Vergleich zu einer der neu aufgenommenen Wirkstoffe identifiziert wurden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergänzung der zVT erfolgte nach der Einreichung des Dossiers. Aus Transparenzgründen hat Pfizer auch die Kosten für die nach Dossiereinreichung hinzugekommenen Vergleichstherapien Certolizumab Pegol, Secukinumab und Ustekinumab sowie das ebenfalls in der Indikation Psoriasis-Arthritis zugelassene und mit Zusatznutzen bewertete Ixekizumab (Für bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Biologika-Therapie angezeigt ist: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (13)) berechnet. Die Kostenberechnung findet sich in Tabelle 4 sowie im Dokument zu eigenen Berechnungen der Jahrestherapiekosten (12).</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol.* 2008;26(1):127-32. Epub 2008/01/10.
2. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014;57(12):5023-38. Epub 2014/01/15.
3. Colbert RA, Ward MM. JAK Inhibitors Taking on Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1582-4.
4. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509.
5. Russell SM, Johnston JA, Noguchi M, Kawamura M, Bacon CM, Friedmann M, et al. Interaction of IL-2R beta and gamma c chains with Jak1 and Jak3: implications for XSCID and XCID. *Science.* 1994;266(5187):1042-5. Epub 1994/11/11.
6. Thomis DC, Berg LJ. Peripheral expression of Jak3 is required to maintain T lymphocyte function. *Journal of Experimental Medicine.* 1997;185(2):197-206. Epub 1997/01/20.
7. Walker JG, Smith MD. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1650-3. Epub 2005/09/06.
8. Pfizer Ltd. XELJANZ (Tofacitinib), 2.5 Clinical Overview - psoriatic arthritis. 2017.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid. 2008. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-612/2008-05-15-AMR4-Leflunomid\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-612/2008-05-15-AMR4-Leflunomid_TrG.pdf). [Zugriff am: 14.12.2018]
10. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1060-71. Epub 2016/01/11.
11. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juli 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 04.12.2018]
12. Pfizer Pharma GmbH. Kalkulation zum Verbrauch und der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie im AWG B - CU. Stand: 1.12. 2018.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16-AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_nAWG\\_D-343\\_TrG-15-10-2018.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16-AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_TrG-15-10-2018.pdf). [Zugriff am: 19.12.2018]
14. Pfizer Pharma GmbH. Weitere Analysen zur Studie OPAL BROADEN-MTX-Teilpopulation. 2018.

## Anhang

*Tabelle 1: Anzahl und Anteil an fehlenden Werten in der Studienpopulation für die Endpunkte BSA, PASI, CPDAI und NAPSI*

	BSA		PASI		CPDAI		NAPSI	
	T + DMARD <sup>1</sup>	A + DMARD <sup>1</sup>	T + DMARD <sup>1</sup>	A + DMARD <sup>1</sup>	T + DMARD <sup>1</sup>	A + DMARD <sup>1</sup>	T + DMARD <sup>1</sup>	A + DMARD <sup>1</sup>
N	107	106	107	106	107	106	107	106
N(Baseline)	105	105	82	77	81	77	82	90
N#	91	93	73	70	71	70	73	79
N- N(Baseline)	2	1	25	29	26	29	25	16
N- N(Baseline) [%]	2	1	23	27	24	27	23	15
N(Baseline)- N#	14	12	9	7	10	7	9	11
N(Baseline)- N# [%]	13	11	11	9	12	9	11	12

1: DMARD-Begleittherapie: Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin  
A: Adalimumab; BSA: Body surface area; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; N#: Anzahl der Patienten die in die Analyse (MWD) des jeweiligen Endpunktes eingegangen sind; NAPSI: Nail psoriasis severity index; PASI: Psoriasis area and severity index; T: Tofacitinib 5 mg

**Tabelle 2:** Anzahl und Anteil an fehlenden Werten in der Methotrexat-Population für die Endpunkte BSA, PASI, CPDAI und NAPSI

	BSA		PASI		CPDAI		NAPSI	
	T + MTX	A + MTX						
N	91	79	91	79	91	79	91	79
N(Baseline)	90	78	70	59	69	59	74	67
N#	79	69	63	53	62	53	65	60
N- N(Baseline)	1	1	21	20	22	20	17	12
N- N(Baseline) [%]	1	1	23	25	24	25	19	15
N(Baseline)- N#	11	9	7	6	7	6	9	7
N(Baseline)- N# [%]	12	12	10	10	10	10	12	10

A: Adalimumab; BSA: Body surface area; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; N#: Anzahl der Patienten die in die Analyse (MWD) des jeweiligen Endpunktes eingegangen sind; MTX: Methotrexat; NAPSI: Nail psoriasis severity index; PASI: Psoriasis area and severity index; T: Tofacitinib 5 mg

**Tabelle 3:** Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Studienpopulation und zur Methotrexat-Population

Auswertung	Tofacitinib 5 mg + DMARD <sup>1</sup> vs. Adalimumab 40 mg + DMARD <sup>1</sup> Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Studienpopulation)	Tofacitinib 5 mg + MTX vs. Adalimumab 40 mg + MTX Effektschätzer [95%-KI];p- Wert (MTX-Population)
<b>Morbidität</b>		
<b>Krankheitsaktivität</b>		
<i>Krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität</i>		
CPDAI <2 (Remission)	RR: 0,40 [0,13; 1,22]; p=0,1077	RR: 0,58 [0,17; 1,98]; p=0,3830
CPDAI <4 (LDA)	RR: 0,99 [0,61; 1,61]; p=0,9697	RR: 1,14 [0,68; 1,91]; p=0,6125
Veränderung des CPDAI	MWD: -0,29 [-1,34; 0,76]; p=0,5910	MWD: -0,34 [-1,50; 0,81]; p=0,5602
	Subgruppenfaktor Region: Interaktionstest <b>p=0,0001</b> Westeuropa: MWD: 0,47 [-2,80; 3,74]; p=0,7797 Russland und Osteuropa: MWD: 0,52 [-0,70; 1,75]; p=0,4026 Rest der Welt: MWD: <b>-3,92 [-5,57; -2,26];</b> <b>p&lt;0,0001</b> Hedges' g: <b>-1,59 [-2,46; -0,71];</b> <b>p=0,0010</b>	Subgruppenfaktor Region: Interaktionstest <b>p=0,0004</b> Westeuropa: MWD: 2,33 [-1,69; 6,36]; p=0,2561 Russland und Osteuropa: MWD: 0,38 [-0,97; 1,72]; p=0,5818 Rest der Welt: MWD: <b>-3,80 [-5,61; -1,99];</b> <b>p&lt;0,0001</b> Hedges' g: <b>-1,45 [-2,38; -0,53];</b> <b>p=0,0034</b>
MDA	RR: 0,94 [0,67; 1,33]; p=0,7371	RR: 1,08 [0,73; 1,58]; p=0,7034
PASDAS <2,4 (Remission)	RR: 0,84 [0,54; 1,29]; p=0,4204	RR: 0,95 [0,58; 1,55]; p=0,8290
PASDAS <3,2 (LDA)	RR: 1,10 [0,82; 1,46]; p=0,5338	RR: 1,24 [0,89; 1,72]; p=0,2041
Veränderung des PASDAS	MWD: -0,07 [-0,49; 0,37]; p=0,7685	MWD: -0,21 [-0,67; 0,26]; p=0,3904
	Subgruppenfaktor Region: Interaktionstest <b>p=0,0241</b> Westeuropa: MWD: <b>1,00 [0,15; 1,85];</b> <b>p=0,0210</b> Hedges' g: 0,85 [-0,06; 1,76]; p=0,0664 Russland und Osteuropa: MWD: -0,02 [-0,49; 0,45]; p=0,9209 Rest der Welt:	Subgruppenfaktor Region: Interaktionstest <b>p=0,0201</b> Westeuropa: MWD: <b>1,17 [0,12; 2,22];</b> <b>p=0,0289</b> Hedges' g: 1,09 [-0,09; 2,27]; p=0,0664 Russland und Osteuropa: MWD: -0,163 [-0,66; 0,34]; p=0,5259 Rest der Welt:

Auswertung	Tofacitinib 5 mg + DMARD <sup>1</sup> vs. Adalimumab 40 mg + DMARD <sup>1</sup> Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Studienpopulation)	Tofacitinib 5 mg + MTX vs. Adalimumab 40 mg + MTX Effektschätzer [95%-KI];p- Wert (MTX-Population)
	MWD: -1,02 [-2,31; 0,27]; p=0,1226	MWD: -1,13 [-2,49; 0,23]; p=0,1021
<i>Rheumatologische Krankheitsaktivität</i>		
DAS28-3 (CRP) ≤3,2	RR: 0,95 [0,79; 1,14]; p=0,5887	RR: 1,00 [0,81; 1,22]; p=0,9752
Veränderung des DAS28-3 (CRP)	MWD: -0,05 [-0,37; 0,26]; p=0,7410	MWD: -0,10 [-0,46; 0,26]; p=0,5873
ACR70	RR: 0,80 [0,51; 1,26]; p=0,3316	RR: 0,91 [0,55; 1,50]; p=0,7043
PsARC	RR: 0,99 [0,81; 1,21]; p=0,9259	RR: 1,04 [0,84; 1,28]; p=0,7500
PsAJAI ≥5	RR: 1,11 [0,94; 1,31]; p=0,2051	RR: 1,20 [0,99; 1,46]; p=0,0587
	Subgruppenfaktor Alter: Interaktionstest <b>p=0,0299</b> Alter <60 Jahre: RR: 1,03 [0,87; 1,22]; p=0,7468 Alter ≥60 Jahre: RR: <b>2,28 [1,08; 4,82]; p=0,0310</b>	Subgruppenfaktor Alter: Interaktionstest <b>p=0,0328</b> Alter <60 Jahre: RR: 1,10 [0,92; 1,33]; p=0,2991 Alter ≥60 Jahre: RR: <b>3,81 [1,08; 13,46]; p=0,0378</b>
Mittlerer PsAJAI	MWD: 0,02 [-0,65; 0,69]; p=0,9504	MWD: 0,37 [-0,41; 1,14]; p=0,3549
DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission)	RR: <b>0,44 [0,23; 0,84]; p=0,0131</b>	RR: 0,51 [0,25; 1,05]; p=0,0676 Subgruppenfaktor Geschlecht: Interaktionstest <b>p=0,0179</b> Männlich : RR: <b>0,21 [0,07; 0,69]; p=0,0102</b> Weiblich: RR: 1,74 [0,48; 6,25]; p=0,3975
DAREA/DAPSA ≤15 (MDA)	RR: 0,93 [0,73; 1,17]; p=0,5288	RR: 1,01 [0,77; 1,32]; p=0,9637
Veränderung des DAREA/DAPSA	MWD: <b>-7,15 [-12,30; -1,99]; p=0,0066</b> Hedges' g: <b>-0,40 [-0,69; -0,11];</b>	MWD: <b>-7,92 [-13,75; -2,08]; p=0,0079</b> Hedges' g: <b>-0,43 [-0,76; -0,10];</b>

Auswertung	Tofacitinib 5 mg + DMARD <sup>1</sup> vs. Adalimumab 40 mg + DMARD <sup>1</sup> Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Studienpopulation)	Tofacitinib 5 mg + MTX vs. Adalimumab 40 mg + MTX Effektschätzer [95%-KI];p- Wert (MTX-Population)
	<b>p=0,0079</b>	<b>p=0,0103</b>
<b>Rheumatologische Endpunkte</b>		
Veränderung der TJC68	MWD: <b>-3,36 [-6,45; -0,27]; p=0,0331</b>	MWD: <b>-4,01 [-7,49; -0,52]; p=0,0242</b>
Veränderung der SJC66	MWD: <b>-3,41 [-5,64; -1,18]; p=0,0027</b>  Subgruppenfaktor Baseline PASDAS: Interaktionstest <b>p=0,0044</b> Baseline PASDAS <5,4: MWD: 0,43 [-1,58; 2,45]; p=0,6739 Baseline PASDAS ≥5,4: MWD: <b>-4,66 [-7,53; -1,79]; p=0,0015</b>	MWD: <b>-3,29 [-5,67; -0,91]; p=0,0067</b>  Subgruppenfaktor Baseline PASDAS: Interaktionstest <b>p=0,0032</b> Baseline PASDAS <5,4: MWD: 0,94 [-1,37; 3,25]; p=0,4240 Baseline PASDAS ≥5,4: MWD: <b>-4,86 [-7,95; -1,77]; p=0,0020</b>
Veränderung der PAAP	MWD: -6,16 [-14,01; 1,69]; p=0,1241	MWD: -7,93 [-17,03; 1,17]; p=0,0878  Subgruppenfaktor Alter: Interaktionstest <b>p=0,0386</b> <60 Jahre: MWD: -4,99 [-14,38; 4,40]; p=0,2973 ≥60 Jahre: MWD: <b>-35,14 [-62,12; -8,17]; p=0,0107</b> Hedges' g: <b>-1,03 [-1,96; -0,10]; p=0,0320</b>
Veränderung der PtGA-Arthritis	MWD: -3,92 [-11,65; 3,81]; p=0,3198	MWD: -5,75 [-14,42; 2,93]; p=0,1943
Veränderung der PGJS/PtGA-PsA	MWD: -4,32 [-12,42; 3,77]; p=0,2950	MWD: -7,05 [-16,16; 2,05]; p=0,1287
Veränderung der PGJS-Psoriasis	MWD: -0,94 [-9,48; 7,61]; p=0,8300	MWD: -2,30 [-12,14; 7,53]; p=0,6462
Veränderung der PGJS-Arthritis	MWD: -7,17 [-15,05; 0,71]; p=0,0743	MWD: <b>-10,50 [-19,47; -1,52]; p=0,0219</b> Hedges' g: <b>-0,37 [-0,69; -0,05]; p=0,0248</b>
<b>Dermatologische Endpunkte</b>		
PASI75	RR: 1,06 [0,77; 1,46]; p=0,7199	RR: 1,06 [0,74; 1,53]; p=0,7393

Auswertung	Tofacitinib 5 mg + DMARD <sup>1</sup> vs. Adalimumab 40 mg + DMARD <sup>1</sup> Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Studienpopulation)	Tofacitinib 5 mg + MTX vs. Adalimumab 40 mg + MTX Effektschätzer [95%-KI]; p- Wert (MTX-Population)
PASI100	RR: 1,37 [0,84; 2,24]; p=0,2130	RR: 1,28 [0,75; 2,19]; p=0,3730
NAPSI75	RR: 0,95 [0,69; 1,30]; p=0,7369	RR: 0,89 [0,63; 1,26]; p=0,5183
NAPSI100	RR: 0,90 [0,65; 1,26]; p=0,5383	RR: 0,82 [0,57; 1,18]; p=0,2860
ISI; Verbesserung≥4	RR: 1,15 [0,72; 1,83]; p=0,5558	RR: 1,23 [0,71; 2,11]; p=0,4630
Veränderung des ISI	MWD: -0,46 [-1,26; 0,34]; p=0,2615	MWD: -0,59 [-1,48; 0,31]; p=0,2009
<b>Funktionsstatus</b>		
HAQ-DI; Verbesserung≥0,22	RR: <b>1,26 [1,002; 1,59]; p=0,0476</b>	RR: 1,21 [0,94; 1,56]; p=0,1329
HAQ-DI; Verbesserung≥0,35	RR: 1,29 [0,98; 1,68]; p=0,0674	RR: 1,28 [0,95; 1,72]; p=0,1057
FACIT-F; Verbesserung ≥4	RR: 1,10 [0,86; 1,41]; p=0,4538	RR: 1,08 [0,82; 1,43]; p=0,5901
Veränderung des FACIT-F	MWD: 1,51 [-1,29; 4,32]; p=0,2909	MWD: 2,51 [-0,57; 5,58]; p=0,1099
<b>Gesundheitszustand</b>		
Veränderung des EQ-5D VAS	MWD: 6,03 [-0,41; 12,47]; p=0,0665	MWD: <b>7,73 [0,10; 15,36]; p=0,0470</b> Hedges' g: 0,32 [-0,00; 0,64]; p=0,0531
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36 (Körperlicher Komponentenscore); Verbesserung ≥5	RR: 1,05 [0,80; 1,37]; p=0,7323	RR: 1,06 [0,80; 1,42]; p=0,6766
SF-36 (Psychischer Komponentenscore); Verbesserung ≥5	RR: 1,12 [0,80; 1,57]; p=0,5178	RR: 1,13 [0,78; 1,63]; p=0,5199
<b>Verträglichkeit</b>		
Mortalität	n. b. (keine Ereignisse)	n. b. (keine Ereignisse)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR: 0,925 [0,77; 1,11]; p=0,3999	RR: 0,90 [0,74; 1,09]; p=0,2724

Auswertung	Tofacitinib 5 mg + DMARD <sup>1</sup> vs. Adalimumab 40 mg + DMARD <sup>1</sup> Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Studienpopulation)	Tofacitinib 5 mg + MTX vs. Adalimumab 40 mg + MTX Effektschätzer [95%-KI];p- Wert (MTX-Population)
	Subgruppenfaktor Baseline PASDAS: Interaktionstest <b>p=0,0135</b> Baseline PASDAS <5,4: RR: 1,30 [0,94; 1,80]; p=0,1076 Baseline PASDAS ≥5,4: RR: <b>0,80 [0,64; 0,99]; p=0,0440</b>	Subgruppenfaktor Baseline PASDAS: Interaktionstest <b>p=0,0369</b> Baseline PASDAS <5,4: RR: 1,25 [0,86; 1,83]; p=0,2429 Baseline PASDAS ≥5,4: RR: <b>0,78 [0,62; 0,98]; p=0,0353</b>  Subgruppenfaktor Alter: Interaktionstest <b>p=0,0112</b> <60 Jahre: RR: 0,99 [0,80; 1,22]; p=0,8957 ≥60 Jahre: RR: <b>0,57 [0,40; 0,83]; p=0,0031</b>
Gefäßerkrankungen (SOC)	RR: <b>0,11 [0,01; 0,85]; p=0,0347</b>	-
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (PT)	-	RR: <b>0,06 [0,003; 1,00]; p=0,0499</b>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR: 0,88 [0,35; 2,20]; p=0,7850	RR: 0,76 [0,29; 2,00]; p=0,5780
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse; die zum Abbruch der Therapie führen	RR: 1,49 [0,43; 5,12]; p=0,5301	RR: 1,09 [0,30; 3,90]; p=0,9004
<b>Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse</b>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen <sup>2</sup>	RR: 0,94 [0,67; 1,33]; p=0,7371  Subgruppenfaktor Alter: Interaktionstest <b>p=0,0212</b> Alter <60 Jahre: RR: 1,14 [0,79; 1,66]; p=0,4833 Alter ≥60 Jahre: RR: <b>0,40 [0,18; 0,8998]; p=0,0268</b>	RR: 0,92 [0,64; 1,32]; p=0,6455  Subgruppenfaktor Alter: Interaktionstest <b>p=0,0284</b> Alter <60 Jahre: RR: 1,10 [0,73; 1,63]; p=0,6555 Alter ≥60 Jahre: RR: <b>0,41 [0,19; 0,90]; p=0,0259</b>  Subgruppenfaktor Baseline PASDAS: Interaktionstest <b>p=0,0073</b> Baseline PASDAS <5,4: RR: <b>2,50 [1,05; 5,99]; p=0,0392</b> Baseline PASDAS ≥5,4: RR: 0,68 [0,45; 1,02]; p=0,0624
Schwere Infektionen	n. b. (keine Ereignisse)	n. b. (keine Ereignisse)

<b>Auswertung</b>	<b>Tofacitinib 5 mg + DMARD<sup>1</sup> vs. Adalimumab 40 mg + DMARD<sup>1</sup> Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Studienpopulation)</b>	<b>Tofacitinib 5 mg + MTX vs. Adalimumab 40 mg + MTX Effektschätzer [95%-KI];p- Wert (MTX-Population)</b>
Herpes Zoster	RR: 4,95 [0,24; 101,97]; p=0,2998	RR: 4,35 [0,21; 89,23]; p=0,3404
Tuberkulose	n. b. (keine Ereignisse)	n. b. (keine Ereignisse)
Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)	RR: 6,94 [0,36; 132,65]; p=0,1984	RR: 6,09 [0,32; 116,07]; p=0,2298
Nicht-Melanom-Hautkrebs	n. b. (keine Ereignisse)	n. b. (keine Ereignisse)
MACE	RR: 0,20 [0,01; 4,08]; p=0,2942	RR: 0,17 [0,01; 3,57]; p=0,2565
Gastrointestinale Perforation	n. b. (keine Ereignisse)	n. b. (keine Ereignisse)
Erhöhte Leberwerte	RR: 0,33 [0,09; 1,19]; p=0,0895	RR: 0,29 [0,08; 1,03]; p=0,0559
Erhöhte Kreatininwerte im Blut	n. b. (keine Ereignisse)	n. b. (keine Ereignisse)
Neutropenie	n. b. (keine Ereignisse)	n. b. (keine Ereignisse)
Lymphopenie	n. b. (keine Ereignisse)	n. b. (keine Ereignisse)
Anämie	RR: 0,33 [0,04; 3,12]; p=0,3339	RR: 0,43 [0,04; 4,70]; p=0,4922
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse (SMQ)	RR: 0,14 [0,01; 2,71]; p=0,1941	RR: 0,12 [0,01; 2,37]; p=0,1655
Gastrointestinale Perforation (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)	n. b. (keine Ereignisse)
Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)	n. b. (keine Ereignisse)
Hämatopoietische Erythropenie (SMQ)	RR: 0,33 [0,04; 3,12]; p=0,3339	RR: 0,43 [0,04; 4,70]; p=0,4922
Hämatopoietische Leukopenie (SMQ)	RR: 1,98 [0,18; 21,52]; p=0,5742	RR: 1,74 [0,16; 18,79]; p=0,6498
Malignitäten (SMQ)	RR: 6,94 [0,36; 132,65]; p=0,1984	RR: 6,09 [0,32; 116,07]; p=0,2298
Maligne Tumoren der Haut (SMQ)	RR: 2,97 [0,12; 72,15]; p=0,5032	RR: 2,61 [0,11; 63,14]; p=0,5553

<b>Auswertung</b>	<b>Tofacitinib 5 mg + DMARD<sup>1</sup> vs. Adalimumab 40 mg + DMARD<sup>1</sup> Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Studienpopulation)</b>	<b>Tofacitinib 5 mg + MTX vs. Adalimumab 40 mg + MTX Effektschätzer [95%-KI];p- Wert (MTX-Population)</b>
Tumoren der Haut nicht-spezifizierter Malignität (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)	n. b. (keine Ereignisse)
Maligne Lymphome (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)	n. b. (keine Ereignisse)

Quelle: Weitere Analysen für Studie OPAL BROADEN (14).  
1: DMARD-Begleittherapie: Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin  
2: Entspricht der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen  
ACR: American College of Rheumatology response criteria; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; DAS: Disease activity score; EQ-5D: EuroQoL5-Dimensionen; FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; ISI: Itch severity index; KI: Konfidenzintervall; LDA: Low disease activity; MACE: Major adverse cardiovascular events; MDA: Minimal disease activity; MedDRA: Medical dictionary for drug regulatory activities; MWD: Mittelwertdifferenz; NAPS: Nail psoriasis severity index; n. b.: Nicht berichtet; PAAP: Patient’s assessment of arthritis pain; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PASI: Psoriasis area and severity index; PGJS: Patient’s global joint and skin assessment; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsAJAI: Psoriasis arthritis joint activity index; PsARC: Psoriatic arthritis response criteria; PtGA: Patient’s global assessment; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short form 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SMQ: Standardized MedDRA queries; SOC: Systemorganklasse; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; VAS: Visuelle Analogskala

**Tabelle 4:** Jahrestherapiekosten GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (pro Patient und insgesamt). Stand der Lauertaxe: 1.12.2018

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a, b</sup></b>
Tofacitinib (Kombinationstherapie mit MTX) <sup>c</sup>	Zielpopulation	AK: 15.544,07 ZK: 176,51 Summe: 15.720,58	439.059.980,61 (367.264.107,81-511.767.646,84)
	Teilpopulation a)		221.660.128,42 (184.197.994,66-260.049.776,19)
	Teilpopulation b)		217.399.852,19 (183.066.113,15-251.717.870,65)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a, b</sup>
Adalimumab	Zielpopulation	AK: 21.761,61 ZK: 176,51 Summe: 21.938,12	612.709.801,89 (512.518.399,93- 714.173.614,91)
Etanercept	Zielpopulation	AK: 17.295,20 ZK: 43,80 Summe: 17.339,00	484.260.918,90 (405.073.707,88- 564.453.791,89 )
Golimumab	Zielpopulation	AK: 20.385,63 ZK: 176,51 Summe: 20.562,14	574.280.086,26 (480.372.780,09- 669.379.996,71)
Infliximab	Zielpopulation	AK: 17.445,51 ZK: 648,59 Summe <sup>d</sup> : 18.094,10	505.350.152,41 (422.714.392,23- 589.035.370,46)
Certolizumab Pegol (Kombinationstherapie mit MTX) <sup>c</sup>	Zielpopulation	AK: 19.178,98 ZK: 176,51 Summe: 19.355,49	540.579.593,79 (452.183.052,39- 630.098.753,85)
Secukinumab	Teilpopulation b)	AK: 10.969,76- 21.939,52 ZK: 0 Summe: 10.969,76 - 21.939,52	151.700.811,04- 303.401.622,08 (127.742.855,20- 255.485.710,40/ 175.647.797,12- 351.295.594,24)
Ustekinumab	Teilpopulation b)	AK: 20.727,63 ZK: 90,71 Summe: 20.818,34	287.896.879,18 (242.429.615,88- 333.343.324,13)
Ixekizumab <sup>e</sup>	Zielpopulation	AK: 18.086,90 ZK: 0 Summe: 18.086,90	505.149.030,10 (422.546.157,80- 588.800.942,60)
MTX (als Kombinationspartner) <sup>c</sup>	Zielpopulation	AK: 54,86- 93,02 ZK: 39,66 Summe: 94,52- 232,68	2.639.849,08- 6.498.631,44 (2.208.176,24- 5.435.963,61/ 3.077.004,08- 7.574.794,94)

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Angegeben ist jeweils der Mittelwert sowie in Klammern Unter- und Obergrenze.

c: Bei der Kombinationstherapie von Tofacitinib und Certolizumab Pegol mit MTX addieren sich zu den Kosten des Arzneimittels der Monotherapie noch die Kosten des Kombinationspartners MTX. Für die Therapien mit Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Ustekinumab, Secukinumab und Ixekizumab ist die Kombination mit MTX optional.

d: Für Infliximab wird ein Generikarabatt von 10% (nach § 130a SGB V, Abs.3b) in den Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

e: Ixekizumab ist keine vom G-BA vergebene zVT und wird zusätzlich mit aufgeführt.

AK: Arzneimittelkosten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; ZK: Zusatzkosten

## 5.2 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	21. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Psoriasis Arthritis), Nr. 681, A18-51, Version 1.0, Stand: 28.11.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die Prävalenz der Psoriasis-Arthritis (PsA) in Deutschland wird mit bis zu 20 % der Psoriasispatienten angegeben (1-3).</p> <p>Das bereits zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassene Tofacitinib ist jetzt auch in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zugelassen (4).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Für die Fragestellung 1 wurde aus den verschiedenen TNF-Inhibitoren (TNF-I) aufgrund der Studienlage Adalimumab ausgewählt. Für die anderen TNF-I liegen keine Studien vor. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt seinem Antrag auf Zusatznutzenbewertung die randomisierte kontrollierte Studie OPAL Broaden als Referenz vor (5).</p> <p>Nach Auffassung der AkdÄ eignet sich die Studie OPAL Broaden für eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Fragestellung 1.</p> <p>Für die Fragestellung 2 wurde vom G-BA als ZVT der Wechsel auf ein anderes Biologikum, z. B. auf einen weiteren TNF-I (z. B. Golimumab, Etanercept, Infliximab, Certolizumab Pegol) oder auf Ustekinumab (Anti-IL23) oder Secukinumab (Anti-IL17A) vorgeschlagen. Die Studie OPAL Beyond wurde vom pU hierfür als mittelbare Referenz vorgelegt (6).</p> <p>Übereinstimmend mit der Bewertung des IQWiG eignet sich die Studie OPAL Beyond nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Fragestellung 2.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Tabelle: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib</p> <table border="1" data-bbox="315 491 1196 1054"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 491 434 560">Fragestellung</th> <th data-bbox="434 491 792 560">Indikation</th> <th data-bbox="792 491 1196 560">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 560 434 794">1</td> <td data-bbox="434 560 792 794">Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben<sup>b</sup></td> <td data-bbox="792 560 1196 794">ein TNF-alpha-Inhibitor (<b>Adalimumab</b> oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 794 434 1054">2</td> <td data-bbox="434 794 792 1054">Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben</td> <td data-bbox="792 794 1196 1054">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</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1054 1196 1198">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p data-bbox="315 1198 1196 1262">b: Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.</p> <p data-bbox="315 1262 1196 1337">DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p data-bbox="315 1337 1196 1388">Die aktuellen Versionen der GRAPPA-Leitlinie (7) und der EULAR-</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben <sup>b</sup>	ein TNF-alpha-Inhibitor ( <b>Adalimumab</b> oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat	2	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben	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	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>									
1	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben <sup>b</sup>	ein TNF-alpha-Inhibitor ( <b>Adalimumab</b> oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat									
2	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben	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									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leitlinie (8) unterscheiden bei der Therapie der PsA nach der Zielindikation v. a. die periphere PsA, die axiale PsA, die Enthesitis und die Dactylitis (7). Für diese Subindikationen werden jeweils unterschiedliche Therapieempfehlungen abgegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur für die periphere PsA lauten die Empfehlungen konventionelles synthetisches(cs)DMARD (MTX, Sulfasalazin, Leflunomid) oder TNF-I, bei Versagen TNF-I, Interleukin-Inhibitoren oder Apremilast zu verabreichen. In der EULAR-Leitlinie wird unter den csDMARD das MTX präferiert, solange keine Kontraindikationen vorliegen; Sulfasalazin und Leflunomid werden aber als Option ebenfalls genannt (8). In der GRAPPA-Leitlinie ist keine Präferenz für ein csDMARD erkennbar (7).</li> <li>• Bei axialer PsA bzw. Enthesitis werden csDMARD nicht empfohlen, sondern nach NSAR sofort TNF-I bzw. bei Kontraindikation für TNF-I Interleukin(IL)12/23- oder IL17-Inhibitoren. Bei axialer PsA wird teils sogar explizit von csDMARD abgeraten oder auf fehlende Daten für diese hingewiesen (7).</li> <li>• Bei Dactylitis werden primär TNF-I empfohlen und csDMARD neben Steroid-Injektionen nur als weitere Option angegeben, dabei aber ohne Differenzierung zwischen MTX, Sulfasalazin und Leflunomid.</li> </ul> <p>Somit hätte nach Auffassung der AkdÄ die ZVT gemäß den aktuellen Leitlinien differenzierter nach dem prädominanten Befall bzw. den Zielindikationen unterteilt werden müssen.</p> <p>Zudem ist die ZVT des G-BA nicht exakt mit der Zulassung für</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tofacitinib zu vereinbaren, die eine Kombination mit MTX grundsätzlich vorsieht (s. o.). Die ZVT des G-BA „[...] ggfs. in Kombination mit MTX.“ lässt andererseits die Gabe von Tofacitinib auch ohne MTX zu – und prinzipiell ggfs. auch in Kombination mit anderen csDMARD wie den in den Leitlinien erwähnten Wirkstoffen Sulfasalazin und Leflunomid.</p> <p>Allerdings ist Sulfasalazin in Deutschland nicht für die PsA zugelassen. Leflunomid ist bei „aktiver PsA“ zwar zugelassen, aber in einigen Fachinformationen (z. B. (9)) mit dem Hinweis, dass „die gleichzeitige Anwendung von Leflunomid und anderen antirheumatischen Basistherapeutika [...] einschließlich Inhibitoren des Tumor-Nekrose-Faktors-alpha bisher nicht adäquat in randomisierten Studien untersucht wurde (mit Ausnahme von MTX) [...] und wegen synergistischer Toxizität (z. B. Hepato-/Hämatotoxizität) [...] nicht empfehlenswert [ist].“</p> <p>Diese Zulassungseinschränkungen für Sulfasalazin und Leflunomid in Deutschland stehen wiederum im Widerspruch zu den aktuellen internationalen Leitlinienempfehlungen (7;8).</p> <p>Die Divergenzen zwischen der Zulassung, der vom G-BA festgelegten ZVT und den Empfehlungen der Leitlinien erschweren eine formal korrekte Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib.</p>	<p>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.</p>
	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Für die Nutzenbewertung (Fragestellung 1) wurde vom IQWiG die Studie OPAL Broaden herangezogen.</p> <p>Für die Fragestellung 2 werden vom pU keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur ZVT vorgelegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 10, Tab. 5</p>	<p>Für diese Indikation beansprucht der pU auch keinen Zusatznutzen. In der OPAL-Broaden-Studie wurde Tofacitinib gegenüber Adalimumab oder Placebo getestet.</p> <p><b>OPAL-Broaden-Studie (Fragestellung 1)</b></p> <p><u>Ein-/Ausschlusskriterien</u></p> <p>In die Studie wurden Patienten &gt; 18 Jahre mit aktiver PsA und Plaque-Psoriasis, die auf eine Therapie mit mindestens einem csDMARD nicht ausreichend angesprochen hatten und noch keinen TNF-I erhalten hatten, eingeschlossen.</p> <p>Bei bestimmten Begleiterkrankungen (Leber, Niere, Blut etc.) und/oder Infektionskrankheiten erfolgte ein Ausschluss aus der Studie ((10), S. 6). Unklar bleibt, ob auch Patienten, die csDMARD nicht vertragen haben, in die Studie einbezogen wurden. In der Dossierbewertung des IQWiG und im Modul 4 des pU sind mehrere Hinweise zu einem Einschluss dieser Patientengruppe in die Studie vorhanden.</p> <p><u>Design</u></p> <p>Es handelt sich um eine randomisierte, parallele, doppelblinde, double-dummy Cross-over-Studie mit fünf Armen im Verhältnis 2:2:2:1:1:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tofacitinib 2 x täglich 5 mg: n = 107</li> <li>2. Tofacitinib 2 x täglich 10 mg: n = 104</li> <li>3. Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen: n = 106</li> <li>4. Placebo mit Wechsel auf Tofacitinib 2 x täglich 5 mg: n = 52</li> </ol>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Placebo mit Wechsel auf Tofacitinib 2 x täglich 10 mg: n = 53</p> <p><u>Studienpopulation</u></p> <p>Tofacitinib 2 x täglich 5 mg vs. Placebo:</p> <p>In die Studie wurden 107 Patienten mit einer PsA, die 2 x täglich Tofacitinib 5 mg erhielten und 106 Patienten mit einer PsA, denen Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen verabreicht wurde, eingeschlossen. Aktive PsA wurde definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR) (11). Darüber hinaus sollten bei den Patientinnen und Patienten mindestens 3 von 68 druckschmerzhaften und 3 von 66 geschwollenen Gelenken und eine vom Arzt bestätigte aktive Plaque-Psoriasis vorliegen. Die Patienten waren 7,3 Jahre resp. 5,3 Jahre an einer Psoriasis erkrankt.</p> <p>70 % der Patienten resp. 72 % hatten eine Enthesitis und 57 % resp. 55 % eine Dactylitis. Der PASI-Median lag bei 5,6 resp. 7,0. MTX erhielten 86,0 % der Patienten resp. 75,5 %. Sulfasalazin wurde 8,4 % verabreicht resp. 15,1 %. Mit Leflunomid wurden 6,5 % resp. 9,4 % zusätzlich behandelt. Mit mehr als zwei csDMARD wurden 37,4 % resp. 42,5 % behandelt.</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>Die Studiendauer betrug 12 Monate.</p> <p><u>Dosierung</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Siehe unter Ein-/Ausschlusskriterien.</p> <p><u>Statistische Auswertung</u></p> <p>Die OPAL-Broaden-Studie war für einen Vergleich gegenüber Adalimumab hinsichtlich Nutzen und Verträglichkeit nicht konzipiert, sondern nur für einen Vergleich der beiden Tofacitinib-Arme vs. Placebo.</p>	
	<p><b><u>Weitere Aspekte</u></b></p> <p>Subgruppenanalysen gemäß csDMARD-Begleitmedikation sind vom pU zu fordern, v. a. zur Subgruppe mit einer MTX-Begleitmedikation.</p> <p>Das Argument des IQWiG, dass im Adalimumab-Arm weniger als 80 % mit MTX behandelt wurden, ist nach Ansicht der AkdÄ in dieser Behandlungssituation zu formal. In beiden Armen zusammen (Tofacitinib 5 mg und Adalimumab 40 mg) haben mehr als 80 % eine MTX-Behandlung erhalten. Ergebnisse für diese Subgruppe werden vom IQWiG nicht präsentiert – wurden vom pU aber offenbar auch nicht vorgelegt. Ergebnisse für die MTX-Subgruppe fehlen somit. Der G-BA sollte diese vom pU nachfordern. Ebenso relevant wären auch Ergebnisse zu den Subgruppen mit Sulfasalazin und Leflunomid als Komedikation. Diese fehlen ebenfalls und sollten nachgereicht werden.</p> <p>Des Weiteren fehlt die Angabe zum Anteil der Patienten mit axialer Beteiligung. Dies erscheint wichtig für die Wahl einer adäquaten Basistherapie bzw. Vergleichstherapie für die Patienten.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch insgesamt erscheint es auf Basis der eher pauschal formulierten Zulassung für Tofacitinib und der ZVT des G-BA kaum möglich, eine differenzierte Beurteilung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zu den in den Leitlinien je nach Befallsmuster oder dominanter Symptomatik empfohlenen Therapien vorzunehmen. Unter der Annahme, dass in der OPAL-Broaden-Studie die Therapie der peripheren PsA im Zentrum stand und therapieleitend war, wären (gemäß den Leitlinien) entsprechend einer Bewertung auf Basis des „Gesamtkollektivs“ Tofacitinib 2 x täglich 5 mg oder Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen (ZVT), unabhängig von der Art des csDMARD als Komedikation, die wirksamsten Therapieformen.</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4A S. 20 ff., Tab. 4-2; S. 272</p>	<p><b><u>Endpunkte bez. des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p><u>Gesamtmortalität</u></p> <p>Kein Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber der ZVT.</p> <p><b>Morbidität (5)</b></p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR20             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 Monate: 50 % vs. 52 %</li> <li>○ 12 Monate: 68 % vs. 60 %</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR50</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 Monate: 28 % vs. 33 %</li> <li>○ 12 Monate: 45 % vs. 41 %</li> <li>• ACR70 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 Monate: 17 % vs. 19 %</li> <li>○ 12 Monate: 23 % vs. 29 %</li> </ul> </li> <li>• PASI75 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 Monate: 43 % vs. 39 %</li> <li>○ 12 Monate: 56 % vs. 56 %</li> </ul> </li> <li>• Leeds Enthesitis Index Score (nur für Betroffene) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 Monate: -0,8 vs. -1,1</li> <li>○ 12 Monate: -1,7 vs. -1,6</li> </ul> </li> <li>• Dactylitis Severity Score (nur für Betroffene) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 Monate: -3,5 vs. -4,0</li> <li>○ 12 Monate: -7,4 vs. -6,1</li> </ul> </li> <li>• minimale Aktivität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 26 % vs. 25 %</li> <li>○ 37 % vs. 40 %</li> </ul> </li> </ul> <p>Bei Kriterien zu krankheitsübergreifenden und zur rheumatologischen Krankheitsaktivität (ca. 20 Kriterien) ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse zugunsten von Tofacitinib gegenüber der ZVT.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zwei von sieben rheumatologischen Endpunkten wiesen signifikante Ergebnisse zugunsten Tofacitinib auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der TJC68: MWD <math>-3,36</math> (95 % Konfidenzintervall (CI) <math>-6,45</math> bis <math>-0,27</math>); <math>p = 0,0331</math></li> <li>• Veränderung der SJC66: MWD <math>-3,41</math> (95 % CI <math>-5,64</math> bis <math>-1,18</math>); <math>p = 0,0027</math></li> </ul> <p>Dieses sind Einzelkomponenten der Veränderungen des DAREA/DAPSA, die ebenfalls signifikant zugunsten von Tofacitinib waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen des DAREA/DAPSA MWD <math>-7,15</math> (95 % CI <math>-12,30</math> bis <math>-1,99</math>); <math>p = 0,0066</math></li> </ul> <p>Für Veränderungen des DAREA/DAPSA ist allerdings die Hedges' g <math>-0,40</math> (95 % CI <math>-0,69</math> bis <math>-0,11</math>), d. h. die Veränderung ist signifikant, aber erfüllt nicht die Kriterien der klinischen Relevanz.</p> <p>Für Veränderungen der TJC68 und der SJC66 finden sich keine Angaben zur Hedges' g. Die klinische Relevanz der Änderungen von TJC68 und SJC66 ist somit nicht beurteilbar – dürfte aber ebenfalls nicht gegeben sein bzw. wurde zumindest nicht gezeigt. Auch für die Kriterien <math>TJC68 \leq 4</math> (Relatives Risiko (RR) <math>0,94</math> (95 % CI <math>0,75-1,19</math>); <math>p = 0,6218</math>) und <math>SJC66 \leq 4</math> (95 % CI RR <math>1,06</math> (<math>0,90-1,24</math>); <math>p = 0,5076</math>) liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.</p> <p>Bei dermatologischen Endpunkten (fünf) liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.</p> <p>Beim Health Activity Questionnaire (HAQ, Wertebereich 0–3 Punkte)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigte sich beim Funktionsstatus bei einem von vier Kriterien ein signifikanter Befund zugunsten von Tofacitinib bei den Responderanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HAQ-DI-Verbesserung um <math>\geq 0,22</math>: 65,4 % vs. 51,9 %, RR 1,26 (95 % CI 1,002–1,59); <math>p = 0,0476</math>.</li> </ul> <p>Nicht signifikant waren dagegen Responderanalysen bei den anderen drei Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HAQ-DI-Verbesserung um <math>\geq 30</math> %: 57 % vs. 47 %, RR 1,21 (95 % CI 0,93–1,57); <math>p = 0,1534</math></li> <li>• HAQ-DI-Verbesserung um <math>\geq 0,35</math>: 57 % vs. 44,3 %, RR 1,29 (95 % CI 0,98–1,68); <math>p = 0,0674</math></li> <li>• Anteil der Patienten mit HAQ-DI <math>&lt; 0,5</math>: 40,2 % vs. 42,5 %, RR 0,95 (95 % CI 0,69–1,30); <math>p = 0,7371</math></li> </ul> <p>Bei Betrachtung aller Ergebnisse zum HAQ-DI ist die klinische Relevanz einzig auf Grund der HAQ-DI-Verbesserung um <math>\geq 0,22</math> nach Auffassung der AkdÄ nicht ausreichend dargelegt.</p> <p>Damit ergibt sich für die AkdÄ übereinstimmend mit der Bewertung des IQWiG für den Endpunkt Morbidität insgesamt kein Nachweis eines Zusatznutzens von Tofacitinib 2 x täglich 5 mg vs. Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Übereinstimmend mit der Bewertung des IQWiG sieht die AkdÄ für Tofacitinib keinen Zusatznutzen bei dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (weder im körperlichen noch im psychischen Score des SF-36).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>            Übereinstimmend mit der Bewertung des IQWiG sieht die AkdÄ für Tofacitinib keinen Zusatznutzen bei dem Endpunkt Gesundheitszustand.</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4A S. 20 ff., Tab. 4-2; S. 225–231</p>	<p><b>Endpunkte bzgl. des Schadens (5)</b></p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Monate: 39 % vs. 46 %</li> <li>• 12 Monate: 66 % vs. 72 % (RR 0,93 (95 % CI 0,77–1,11); p = 0,3999)</li> </ul> <p><b>Schwerwiegende UE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Monate: 3 % vs. 1 %</li> <li>• 12 Monate: 7 % vs. 8 % (RR 0,88 (95 % CI 0,35–2,20); p = 0,7850)</li> </ul> <p><b>Spezifische UE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kardiovaskuläre Ereignisse               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 Monate: 0 % vs. 0 %</li> <li>○ 12 Monate: 7 % vs. 8 %</li> </ul> </li> <li>• Gefäßerkrankungen (SOC): 0,9 % vs. 8,5 %: RR 0,11 (95 % CI 0,01–0,85); p = 0,0347</li> <li>• MACE               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 12 Monate: RR 0,20 (95 % CI 0,01–4,08); p = 0,2942</li> </ul> </li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Therapieabbruch aufgrund von UE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Monate: 3 % vs. 2 %</li> <li>• 12 Monate: 6 % vs. 4 % (RR 1,49 (95 % CI 0,43–5,12); p = 0,5301)</li> </ul> <p><b>Todesfälle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Ereignisse</li> </ul> <p>Die Daten erscheinen insgesamt nicht ausreichend für einen (vom pU beanspruchten) „kardiovaskulären Schutzeffekt“ von Tofacitinib. Vor allem die Ergebnisse zu den kardiovaskulären und den MACE-Ereignissen stellen nach Auffassung der AkdÄ keinen ausreichenden Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg hierfür dar.</p> <p>Auch für die anderen Endpunkte Auftreten von Infektionen, maligne Erkrankungen, Blut-, Leber-, Nieren- oder gastrointestinale Erkrankungen traten keine signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib und der ZVT Adalimumab auf.</p> <p>Insgesamt sieht die AkdÄ für alle Endpunkte bezüglich des Schadens übereinstimmend mit dem IQWiG keinen Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber der ZVT Adalimumab.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte zum Nutzen und Schaden kann von der AkdÄ nicht weiter beurteilt werden, da entsprechende Bewertungen vom IQWiG nicht vorgenommen wurden.</p>	
IQWiG Dossierbewertung,	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen von Tofacitinib nicht wegen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17	<p>der unzureichenden Daten auf Basis der OPAL-Broaden-Studie. Auch bei Betrachtung der Ergebnisse für das Gesamtkollektiv bez. Tofacitinib 2 x 5 mg täglich vs. Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen aus der OPAL-Broaden-Studie ergibt sich nach Auffassung der AkdÄ kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Auswertungen für das Subkollektiv mit der MTX-Komedikation fehlen.</p>	<p>Die Studienergebnisse für die 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.</p>
	<p><b><u>Zusammenfassende Bewertung</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Ein Zusatznutzen für Tofacitinib 2 x täglich 5 mg gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT (speziell gegenüber Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen) ist nicht belegt.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG, die Studie OPAL Broaden allein wegen des zu geringen Anteils an Patienten mit MTX-Komedikation grundsätzlich nicht zur Beurteilung heranzuziehen, erscheint der AkdÄ zu formal (in beiden Armen haben zusammen mehr als 80 % der Patienten MTX erhalten). Der pU hat andererseits auch keine adäquaten Daten für die mit MTX behandelte Subgruppe geliefert.</p> <p>Die Studie OPAL Broaden kann trotzdem in der Gesamtbetrachtung nach Auffassung der AkdÄ keinen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber Adalimumab belegen. Die orale Therapieoption ist anwenderfreundlich, genauso wie die kurze Wirkdauer im Falle von unerwünschten Wirkungen. Mit den bisher vorgelegten Daten sind diesbezüglich aber Vorteile (z. B. bez. Lebensqualität und/oder Verträglichkeit) nicht zu belegen.</p> <p>Die Widersprüchlichkeiten, die sich aus den Formulierungen der Zulassung (4) und der ZVT des G-BA sowie den Leitlinienempfehlungen (7;8) ergeben, sollten noch analysiert werden.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib bei Patienten mit PsA, die auf die Therapie mit einem bDMARD nicht adäquat angesprochen haben, gegenüber dem Wechsel auf ein anderes bDMARD legt der pU keine Studie vor und beansprucht auch keinen Zusatznutzen. Mit der OPAL-Beyond-Studie (6) liegt für diese Situation nur ein Vergleich von Tofacitinib mit Placebo vor. Da alle hier eingeschlossenen PsA-Patienten jedoch auf eine oder mehrere vorausgegangene TNF-I-Therapien versagt hatten, bleibt Tofacitinib eine Therapieoption bis zum Vorliegen von Studienergebnissen, die Tofacitinib „head-to-head“ mit Phosphodiesterase-4-Inhibitor, Ustekinumab und/oder Secukinumab bei TNF-I-refraktärer PsA vergleichen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ sieht für Tofacitinib hinsichtlich der Fragestellung 1 keinen Zusatznutzen. Für die Fragestellung 2 hat der pU keine ausreichenden Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): GBE-Themenheft Schuppenflechte (Heft 11): [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/schuppenflechte\\_inhalt.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/schuppenflechte_inhalt.html) (letzter Zugriff: 12. Juni 2018). Berlin, November 2018.
2. Radtke MA, Reich K, Blome C et al.: Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 683-691.
3. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M: Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1040-1047.
4. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Xeljanz® 5mg/10 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2018.
5. Mease P, Hall S, FitzGerald O et al.: Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1537-1550.
6. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF et al.: Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 1525-1536.
7. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al.: Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1060-1071.
8. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al.: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499-510.
9. medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH: Fachinformation "Leflunomid medac 10 mg Filmtabletten". Stand: Juni 2017.
10. Mease P, Hall S, FitzGerald O et al.: Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis (supplement). *N Engl J Med* 2017; 377: 1537-1550.
11. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al.: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-2673.

### 5.3 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	11. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib / Xeljanz®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Am 01.09.2018 hat für Tofacitinib auf Grundlage des von der Pfizer Pharma GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 03.12.2018 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 681) zur Dossierbewertung von Tofacitinib (Indikation Psoriasis Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerFO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Jahrestherapiekosten für Infliximab**

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Jahrestherapiekosten für Infliximab</b></p> <p>Das IQWiG setzt für die Berechnung der Dosierung von Infliximab ein Gewicht von 77 kg an, was dem Körpergewicht eines durchschnittlichen Deutschen nach dem Mikrozensus 2017 entspricht [1].</p> <p>Patienten mit Psoriasis Arthritis haben ein wesentlich höheres mittleres Körpergewicht als die deutsche Gesamtbevölkerung. Dies zeigt sich nicht nur in großen internationalen randomisierten Studien [2, 3] sondern auch in einer aktuellen Beobachtungsstudie zur klinischen Praxis in Deutschland [4, 5], wo das mittlere Körpergewicht der Patienten mit Psoriasis Arthritis bei 85,9 kg lag (n = 239). Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Infliximab sollte daher ein Wert von ca.</p>	<p>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. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichts-unterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
85,9 kg herangezogen werden. Dieser Wert spiegelt aus Sicht der Novartis Pharma GmbH den Versorgungsalltag für die Indikation Psoriasis Arthritis am besten wider.	

#### 5.4 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	11. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz®) Vorgangsnummer 2018-09-01-D-373
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</i> Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b> Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03. Dezember 2018 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tofacitinib (Xeljanz®) veröffentlicht (<a href="https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/379">https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/379</a>).</p> <p>Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat, zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Es ergeben sich daraus zwei Subpopulationen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben</li><li>2. Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehene Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben</li></ol>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für Subpopulation (1) einen TNF-<math>\alpha</math>-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat, und für Subpopulation (2) einen Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat, fest.</p>	
<p><b>Humira®: Untersuchungsintervalle</b></p> <p><b>Originalwortlaut:</b> Modul 3A, Seite 71:</p> <p>„Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab im Hinblick auf Infektionen, einschließlich TB, vor, während (einmal monatlich) und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Dementsprechend werden während der Erhaltungstherapie zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert.</p> <p>Die laut Fachinformation zu Adalimumab empfohlene Testung auf aktive als auch auf inaktive („latente“) TB-Infektionen vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten, wie eingangs erwähnt, bei allen Therapien anfallen.</p> <p>Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Adalimumab auf eine HBV-Infektion untersucht werden.</p> <p>Es wird empfohlen die Patienten vor und während der Behandlung (einmal pro Jahr) auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren zu untersuchen.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die hier gemachten Angaben stimmen nicht mit der Aussage der zitierten Ursprungsquelle, der Humira®-Fachinformation, überein. Laut Humira®-Fachinformation muss die Untersuchung von Patienten im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach Behandlung mit Humira® engmaschig erfolgen. Allerdings wird die Formulierung „engmaschige Kontrolle während der Therapie“ nicht mit einer <u>monatlichen Kontrolle</u> gleichgesetzt, da die Entscheidung über die Kontrollintervalle, abhängig vom jeweiligen Patientenzustand, dem behandelnden Arzt obliegt. Aus diesem Grund fallen nicht, wie oben angegeben, zwölf Infektionsuntersuchungen pro Jahr an.</p> <p>Ebenfalls wird in der oben zitierten Humira®-Fachinformation nicht eine jährliche Untersuchung auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren, sondern eine Untersuchung vor und während der Behandlung mit Humira® empfohlen. Eine Empfehlung für ein konkretes Untersuchungsintervall liegt nicht vor (1).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Gewicht der Psoriasis Arthritis-Patienten</b></p> <p><b>Originalwortlaut:</b> Dossierbewertung A18-51, S. 30:</p> <p>„Der Verbrauch von Infliximab richtet sich nach dem Körpergewicht [30]. Für seine Berechnungen nimmt der pU ein durchschnittliches Körpergewicht von 85 kg an. Aktuelle Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 weisen ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg aus [32]. Der vom pU angesetzte Verbrauch von Infliximab stellt daher bei der Kostenberechnung eine Überschätzung dar.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der Mikrozensus ist eine statistische Erhebung und verfolgt das Ziel einer repräsentativen Abbildung der Bevölkerungsstruktur in Deutschland. Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis Arthritis (PsA) ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg (entsprechend des Mikrozensus) anzunehmen, spiegelt die Realität nicht wider und führt somit zu einer falschen Verbrauchsberechnung. Zahlreiche Studien konnten bereits belegen, dass das durchschnittliche Körpergewicht von PsA Patienten signifikant über dem der durchschnittlichen Bevölkerungsstruktur liegt. U. a. zeigten Bhole et al. in einer Populationsstudie aus dem Jahr 2012 einen um 3,5 Punkte erhöhten „Body Mass Index“ (BMI) bei PsA Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung (2). Auch bei einer Untersuchung zur Prävalenz von PsA und den Risikofaktoren zur Atherosklerose konnten Kimhi et al. feststellen, dass das durchschnittliche Gewicht der PsA Patientengruppe 10,3 kg (p&lt;0,001) über dem der gesunden Kontrollgruppe lag (3). Vergleichbare Beobachtungen konnten auch von</p>	<p>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. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichts-unterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
weiteren Forschungsgruppen gemacht werden (4-6). Weiterhin zeigte sich in einer randomisiert-kontrollierten Studie zur Behandlung von PsA mit Adalimumab, an der auch deutsche Studienzentren teilnahmen, dass das durchschnittliche Gewicht der 313 eingeschlossenen PsA Patienten 85,7 kg betrug (7). Zur korrekten Berechnung des Medikations-Verbrauchs sollte daher ein Wert herangezogen werden, der entsprechend an die Realität bei PsA-Patienten angepasst ist.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation. Humira® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira® 40 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand Juli 2018.
2. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology*. 2012;51(3):552-6.
3. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Psoriatic Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2007;36(4):203-9.
4. Gulati AM, Salvesen Ø, Thomsen RS, Kavanaugh A, Semb AG, Rollefstad S, et al. Change in cardiovascular risk factors in patients who develop psoriatic arthritis: longitudinal data from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *RMD Open*. 2018;4(1).
5. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(8):1273-7.
6. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):326-32.
7. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(10):3279-89.

## 5.5 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	16.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib/ Xeljanz® (Psoriasis Arthritis)
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (1).</p> <p>Die Amgen GmbH ist der Hersteller und Vertreiber des Biosimilars Amgevita® (Adalimumab), das u.a. in der Indikation Psoriasis Arthritis zugelassen ist (2). Amgen nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Tofacitinib (Xeljanz®) in der oben genannten Indikation teil.</p> <p>Der G-BA hat am 03.12.2018, die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Tofacitinib in der Indikation Psoriasis Arthritis veröffentlicht.</p> <p>Das IQWiG untersuchte zwei Teilpopulationen für die vom G-BA jeweils eine spezifische zVT festgesetzt wurde, die in beiden Teilpopulationen Adalimumab als mögliche Vergleichssubstanz nennt (3). Von den vom G-BA genannten Optionen hat sich die Pfizer Pharma GmbH (im Folgenden pU genannt) bei bDMARD-naiven Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende DMARD-Therapie angesprochen haben (Fragestellung 1) für Adalimumab als Vergleichstherapie entschieden (4).</p>	
<b>Position von Amgen</b>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V stellen grundsätzlich eine wichtige Informationsquelle für Anforderungen an randomisierte kontrollierte Studien dar.</p> <p>Informationen aus Nutzenbewertungen zur Studiendauer, der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zu patientenrelevanten Endpunkten werden in der Folge in der Planung von randomisierten kontrollierten Studien in den jeweiligen Indikationen berücksichtigt. In diesem Kontext wäre es wünschenswert, wenn das IQWiG in seinen Nutzenbewertungen alle von einem pharmazeutischen Unternehmen eingereichten Informationen kommentiert, auch in den Fällen, in denen aufgrund fehlender Daten oder bei unpassender zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Nutzenbewertung nicht möglich ist.</p> <p>Im konkreten Fall sollte eine Stellungnahme des G-BA erfolgen, ob die vom pU in Modul 4A, Tabelle 4-4 dargestellten Endpunkte aus Sicht des IQWiG und des G-BA in der Indikation Psoriasis Arthritis patientenrelevant sind (4).</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Z. 2ff.	<p><b>Position von Amgen</b></p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung 1 zieht der pU die Ergebnisse aus beiden Behandlungsarmen einer relevanten randomisierten kontrollierten Studie heran. Das IQWiG sieht dieses Vorgehen als nicht sachgerecht an, da ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms nicht die zVT gemäß Festlegung des G-BA erhalten hat. Insbesondere erhielten im Adalimumabarm 24,5% der Patientinnen und Patienten entgegen den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfasalazin, Leflunomid oder Hydroxychloroquin als zusätzliche Therapie. Das IQWiG schlussfolgert, dass somit weniger als 80% der Patientinnen und Patienten Adalimumab entsprechend der Vorgabe der zVT erhielten, sodass für die Zielpopulation keine verlässliche Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der vorgelegten Daten möglich ist (3).</p> <p>Die Einschätzung, dass eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich ist, wenn der Grenzwert von 80% um 4,5% unterschritten wird, erscheint unverhältnismäßig. Insbesondere wenn man sich vor Augen führt, dass 4,5% bei einer Gesamtpopulation von N=106 fünf Patienten entspricht.</p> <p>Eine flexiblere Anwendung des Grenzwertes von 80% Patienten die konform einer festgelegten zVT behandelt werden müssen, wäre</p>	<p>Die Studienergebnisse für die 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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wünschenswert.	
S. 32; Z. 21ff.	<p><b>Position von Amgen</b></p> <p>Bezüglich der Berücksichtigung von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, merkt das IQWiG an: „Für Tofacitinib, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Methotrexat berücksichtigt der pU Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben [...].“ (3)</p> <p>Der pU führt dazu in Modul 3A aus: „Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab im Hinblick auf Infektionen, einschließlich TB, vor, während (einmal monatlich) und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Dementsprechend werden während der Erhaltungstherapie zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert. [...] Es wird empfohlen die Patienten vor und während der Behandlung (einmal pro Jahr) auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren zu untersuchen [...].“ (6)</p> <p>In der Fachinformation zu Humira® findet sich keine entsprechende Aussage, dass eine Überwachung des Patienten auf Infektionen in</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>monatlichen Abständen erfolgen soll (7). Der Tatsache, dass die Angabe „engmaschige Überwachung“ durch monatliche Kontrollen operationalisiert wird, kann allerdings gefolgt werden. Zu diskutieren wäre, ob die Überwachung auf Infektionen eine monatliche Kontrolle auf HIV-1/2 bei allen Patienten enthalten muss.</p> <p>Entsprechend der Fachinformation zu Humira® sollten alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Patienten die an Psoriasis erkrankt sind, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, vor und während der Behandlung mit Humira® auf das Vorliegen von nicht Melanom artigen Hauttumoren untersucht werden. Eine Angabe, dass dies - wie in Modul 3A des pU ausgeführt – einmal pro Jahr erfolgen soll, wird in der Fachinformation nicht gefunden. Eine Kontrolle des Hautbefundes kann je nach patientenindividueller Vorgeschichte unterschiedlich häufig erfolgen. Die vom pU angenommene jährliche Untersuchung stellt damit eher eine Untergrenze dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es sollte klargestellt werden, dass die angegebenen Untersuchungsfrequenzen eine Annahme des pU darstellen und dass es sich hierbei nicht um Angaben aus der Fachinformation von Humira® handelt.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

1. Pfizer Ltd. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ 5 mg / 10 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2018. 2018.
2. Amgen GmbH. Fachinformation Adalimumab - Amgevita® 20 mg / 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Amgevita® 40 mg Injektionslösung im Fertigen; Stand: Oktober 2018. 2018.
3. IQWiG. Tofacitinib (Psoriasis Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2541/2018-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tofacitinib\\_D-373.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2541/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib_D-373.pdf)
4. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Tofacitinib (Xeljanz); Modul 4A: Psoriasis Arthritis [online]. 2018 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2539/2018-08-14\\_Modul4A\\_Tofacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2539/2018-08-14_Modul4A_Tofacitinib.pdf)
5. 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. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(3):499-510. Epub 2015/12/09.
6. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Tofacitinib (Xeljanz); Modul 3A: Psoriasis Arthritis [online]. 2018 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2537/2018-08-14\\_Modul3A\\_Tofacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2537/2018-08-14_Modul3A_Tofacitinib.pdf)
7. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigen. Stand: April 2018. 2018.

- alles kopieren -

## 5.6 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	14.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib/ Xeljanz®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Allgemeine Anmerkung zur Zusammenfassung des Abschnitts 2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung (Seiten 20/21 der IQWiG Nutzenbewertung)</b></p> <p>Die Kritik an der Suchstrategie des pharmazeutischen Unternehmers im EU Clinical Trials Register scheint nachvollziehbar. Jedoch hat eine eigene Suche des IQWiG in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund keine zusätzlichen relevanten Studien für die Nutzenbewertung identifiziert. Dementsprechend erscheint das Gesamtfazit des IQWiG „Die Informationsbeschaffung des pharmazeutischen Unternehmers sei nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen“ so nicht sachgerecht, da die Informationsbeschaffung des pharmazeutischen Unternehmers trotz der Kritik an der Strategie in einem einzigen Register alle relevanten Studien identifizieren konnte.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 31, Zeilen 8-10	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung für Tofacitinib im Anwendungsgebiet Psoriasis Arthritis wird vom IQWiG angemerkt, dass die Untersuchung auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkuloseinfektion für Tofacitinib im Verlauf der Behandlung mit dieser Substanz laut Fachinformation anfallen würde und in den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt worden wäre.</p> <p>Der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib ist zu entnehmen, dass Patienten vor und während der Anwendung auf eine aktive oder inaktive Tuberkulose (TB) nach geltenden Leitlinien zu testen sind (1). Auch in den Fachinformationen für Golimumab, Adalimumab, Infliximab und Etanercept finden sich Hinweise, dass Patienten vor Beginn einer Therapie hinsichtlich einer aktiven und inaktiven TB untersucht werden sollen (2-5). Des Weiteren wird für alle genannten Substanzen eine Untersuchung auf Infektionen (inklusive opportunistische Infektionen) während der jeweiligen Therapie empfohlen – darunter kann auch eine TB-Infektion verstanden werden.</p> <p>Gleiches gilt für die Substanzen, die nachträglich als zweckmäßige Vergleichstherapien durch den G-BA benannt wurden (6-8).</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dementsprechend liegen auch hier keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Untersuchungen auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektionen während einer Therapie sind keine Leistungen, die ausschließlich bei einer Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel entstehen, sondern die vielmehr bei allen genannten Substanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen anzunehmen sind. Da somit keine Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen, sind die Kosten der Untersuchungen auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektionen sowohl vor, als auch während der Therapie zu vernachlässigen.</p>	<p>Für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Ustekinumab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bei zwei Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ustekinumab, Secukinumab) keine Testung auf eine vorliegende HBV-Infektion durchgeführt werden muss.

## Literaturverzeichnis

1. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation XELJANZ. Stand: Juli 2018.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira. Stand: Juli 2018.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE. Stand: Juli 2018.
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi. Stand: September 2018.
5. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Enbrel. Stand: Juli 2018.
6. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Cimzia. Stand: Juli 2018.
7. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA. Stand: Februar 2018.
8. Novartis Pharma. Fachinformation Cosentyx. Stand: Oktober 2018.

## 5.7 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	12. Februar 2020
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz®)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Allgemeine Anmerkungen</b></p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffes Ixekizumab (Taltz®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) zur Nutzenbewertung, publiziert im IQWiG-Bericht Nr. 681 – Tofacitinib (Psoriasis-Arthritis) [1] gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO, sowie zu dem von Pfizer Pharma eingereichten Nutzendossier Stellung.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Konsistenz zwischen den Nutzenbewertungen neuerer Wirkstoffe muss sichergestellt sein</b></p> <p>Das erste Verfahren in der Psoriasis-Arthritis eines IL-17A neutralisierenden Antikörpers erfolgte Ende 2015 für Secukinumab. Es ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist [2]. Der G-BA nahm damals keine Unterteilung der Zulassungspopulation in Subpopulationen vor [3].</p> <p>Das zweite Verfahren eines IL-17-Inhibitors erfolgte Mitte des Jahres 2018 für Ixekizumab. Es ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben [4]. Hier wurde vom G-BA gemäß überarbeiteter EULAR-Leitlinie eine Unterteilung der Zulassungspopulation in 3 Subpopulationen – Biologika-naive Patienten, die sich noch für einen weiteren Therapieversuch mit konventionellen DMARDs eignen, Biologika-naive Patienten, die für eine erstmalige Biologika-Therapie in Frage kommen und Biologika-erfahrene Patienten –</p>	<p>Der Unterschied bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Tofacitinib und Ixekizumab hinsichtlich der Anzahl der Patientenpopulationen ist durch die unterschiedlichen Zulassungen bedingt:</p> <p>Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf <u>eine</u> vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf <u>eine oder mehrere</u> krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorgenommen [5].</p> <p>In der jetzigen IQWiG Nutzenbewertung von Tofacitinib weicht der G-BA trotz weiterhin aktuellen Leitlinien und sinngemäß deckungsgleicher Zulassung – 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 [6] - von dieser Segmentierung in 3 Subpopulationen ab.</p> <p>Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, §6 Abs. (3) ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche ZVT heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten [7]. Dies ist nach Auffassung von Lilly zwischen den drei Arzneimitteln (Secukinumab, Ixekizumab und Tofacitinib) allerdings nicht gegeben.</p>	
	<p><b>Anerkennung der vom pU dargestellten Patientenpopulation im Adalimumab-Arm</b></p> <p>Der G-BA legte im Rahmen der Tofacitinib-Nutzenbewertung als ZVT für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) einen TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol</p>	<p>Für die vorliegende Bewertung sind 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</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat (MTX) fest.</p> <p>Hierbei ist zu beachten, dass gemäß G-BA nur MTX als Kombinationspartner von Adalimumab in Frage kommt.</p> <p>Der pU stellt in seinem Dossier transparent dar, dass 75,5% der Patienten aus Fragestellung 1 Adalimumab in Kombination mit MTX erhalten haben. Darüber hinaus erhielten 9,4% der Patienten der deutschen Zulassung entsprechend eine Kombination aus Adalimumab mit Leflunomid.</p> <p>Das IQWiG kritisiert nun, dass insgesamt die vom pU vorgelegten Daten aller Patienten des Tofacitinib- und Adalimumab-Arms aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei &gt; 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nicht ausreichend sind, da diese über MTX hinaus auch andere Kombinationspartner erhielten.</p> <p>Aus Sicht von Lilly ist unter Berücksichtigung der geringen Unterschreitung des Schwellenwerts von 80% und unter Würdigung des deutschen Zulassungsstatus von Leflunomid sowie der EULAR-Leitlinienempfehlungen [8] die vom pU dargestellte Patientenpopulation im Adalimumab-Arm anzuerkennen.</p>	<p>Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht und der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DMARD	krankheitsmodifizierende Antirheumatika
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MTX	Methotrexat
PsA	Psoriasis-Arthritis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tofacitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 681. [online]. Stand: 28. November 2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2541/2018-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tofacitinib\\_D-373.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2541/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib_D-373.pdf) [Zugriff: Dezember 2018].
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx®. [online]. Stand: August 2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: Dezember 2017].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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 – Secukinumab (neues Anwendungsgebiet). [online]. Stand: 2. Juni 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3798/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab-nAWG\\_D-202\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3798/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_TrG.pdf) [Zugriff: Juni 2018].
4. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz®. [online]. Stand: Januar 2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: Juni 2018].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 –Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). [online]. Stand: 3. September 2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_nAWG\\_D-343\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_BAnz.pdf) [Zugriff: Dezember 2018].
6. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation XELJANZ. [online]. Stand: Juli 2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: Dezember 2018].
7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [online]. Stand: 31. Dezember 2010 [Zugriff: Dezember 2018].
8. Gossec, L., Smolen, J. S., Ramiro, S., de Wit, M., Cutolo, 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.

## 5.8 Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH

Datum	18.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib/Xeljanz®
Stellungnahme von	<i>Almirall Hermal GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Almirall Hermal GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel für rheumatische Erkrankungen und nimmt im Verfahren zu Tofacitinib Stellung.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.35	<p><b>1. Berücksichtigung von Biologika-Originalen bei der Kostendarstellung</b></p> <p>Das IQWiG stellt bei der Kostendarstellung für Etanercept nur die Kosten für das Biosimilar Erelzi® dar.</p> <p><b>Anmerkung:</b> Biosimilars können sich produktionsbedingt vom Referenzarzneimittel unterscheiden und dadurch auch in ihrer Wirksamkeit.</p> <p>Deshalb gilt die gesetzliche Austauschpflicht gemäß Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach §129 Absatz 2 SGB V nur für Bioidenticals und nicht für Biosimilars [1]. Bei dem zugelassenen Präparat Erelzi® handelt es sich um ein Biosimilar zum Originalprodukt Enbrel® und nicht um ein Bioidentical.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Bei der Darstellung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen für Etanercept zusätzlich die Kosten für das Originalprodukt Enbrel® dargestellt werden.</p>	<p>Von den zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband e.V. (2016): Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionellen Fassung vom 30. September 2016. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: [https://www.abda.de/fileadmin/assets/Vertraege/Rahmenvertrag\\_ueber\\_die\\_Arzneimittelversorgung\\_nach\\_Paragraf\\_129\\_Absatz\\_2\\_SGB\\_V\\_20160930.pdf](https://www.abda.de/fileadmin/assets/Vertraege/Rahmenvertrag_ueber_die_Arzneimittelversorgung_nach_Paragraf_129_Absatz_2_SGB_V_20160930.pdf).

## 5.9 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	19.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib / Xeljanz®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i> <i>Johnson &amp; Johnson Platz 1</i> <i>41470 Neuss</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der von Janssen-Cilag vertriebene Wirkstoff Stelara® (Ustekinumab) ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend gewesen ist.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Janssen-Cilag berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Tofacitinib.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3 A, S. 26	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><b>Aus dem Modul 3 A:</b>  <i>„Entsprechend der EULAR und GRAPPA Leitlinien werden TNF-<math>\alpha</math>-Inhibitoren empfohlen, wenn Patienten unzureichende Antwort auf ein csDMARD; im Falle dass diese nicht indiziert sind, kann Ustekinumab, Secukinumab oder Apremilast an deren Stelle treten.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Janssen-Cilag:</b></p> <p>Die beiden Leitlinien empfehlen, wie im Modul 3 A von Tofacitinib dargelegt, den Einsatz von TNF-Inhibitoren bei unzureichendem Ansprechen von konventionellen DMARDs und bei Kontraindikation gegenüber einem IL-12/23 Inhibitor, IL-17-Inhibitor oder einen ts-DMARD.</p> <p>Zur Erläuterung, dass Ustekinumab nicht nur bei Kontraindikationen gegen TNF-Inhibitoren als Therapie nach unzureichendem Ansprechen auf eine DMARD-Therapie indiziert ist, werden die Zulassung gemäß Fachinformation sowie eine Netzwerkmetanalyse von Van Sanden et al. (2014) herangezogen. (1, 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gemäß Fachinformation ist Ustekinumab allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert,</li> </ul>	<p>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) 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend gewesen ist. Demnach kann Ustekinumab auch ohne Kontraindikationen gegen TNF-Inhibitoren als erstes Biologikum bei Patienten mit Psoriasis Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle DMARD Therapie eingesetzt werden. (3)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Netzwerkmetaanalyse von Van Sanden untersucht die relativen Wirksamkeiten von Ustekinumab im Vergleich zu TNF-Inhibitoren. Die in diese Netzwerkmetaanalyse eingeschlossenen Studien wiesen sehr unterschiedliche Placebo-Ansprechraten auf, insbesondere in den Studien zu Ustekinumab und Certolizumab Pegol wurden wesentlich höhere Placebo-Raten beobachtet, als in den Studien zu TNF-Inhibitoren. Die einem indirekten Vergleich zugrundeliegende Annahme einer ausreichenden Ähnlichkeit und Homogenität der Studien war somit verletzt. Der Einfluss des Baseline-Risikos hinsichtlich der unterschiedlichen Placebo-Ansprechraten auf den ACR-Behandlungseffekt wurde mittels Regressionsanalyse geprüft. Der gefundene negative Korrelationskoeffizient indizierte, dass hohe Placebo-Raten mit einem niedrigeren Behandlungseffekt assoziiert waren. Ohne Korrektur des Baseline-Risikos in der Netzwerkmetaanalyse sind somit</li> </ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verzerrte Ergebnisse möglich. Daher adjustierten Van Sanden et al. im Rahmen einer Meta-Regression das Baselineisiko hinsichtlich der unterschiedlichen Placebo-Ansprechraten und stellten die adjustierten Ergebnisse der Netzwerkmetaanalyse den nicht-adjustierten Ergebnissen gegenüber. Nach der Adjustierung zeigte Ustekinumab zu Woche 12, 16 und 24 eine vergleichbare Wirksamkeit gemessen anhand des ACR-20 Ansprechens wie TNF-Inhibitoren (1, 2).</p> <p>Gemäß den Ergebnissen dieser Netzwerkmetaanalyse mit einer Adjustierung des Baselineisikos wies Ustekinumab eine vergleichbare Wirksamkeit auf, was wiederum für einen Einsatz als erstes Biologikum nach unzureichendem Ansprechen auf konventionelle DMARDs spricht.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Van Sanden S, Diels J, Van Laer J, Hemels M. *Network Meta-Analysis With Baseline Risk Adjustment To Assess The Relative Efficacy Of Ustekinumab In Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis*. Value Health. 2014;17(7):A373.
2. Van Sanden S, Diels J, Van Laer, L. J., Hemels M. *Network meta-analysis with baseline risk adjustment to assess the relative efficacy of ustekinumab in adult patients with active psoriatic arthritis*. ISPOR 17th Annual European Congress, 8-12 November 2014; Amsterdam, The Netherlands 2014. p. Poster PMS3.
3. Janssen-Cilag International NV. *STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung - STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze*. Stand: Februar 2018 2018 [18.12.2018]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

### 5.10 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	10.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib / Xeljanz® (2018-09-01-D-373)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Tofacitinib in der Indikation Psoriasis-Arthritis als Hersteller der Wirkstoff bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexat (metex<sup>®</sup>, MTX medac, Methotrexat medac, Trexject<sup>®</sup>), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigen, u.a. zur Behandlung von Psoriasis arthropathica zugelassen <b>[1] [2] [3] [4] [5]</b>,</li> <li>• Leflunomid (Leflunomid medac), u.a. zur Behandlung von aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen <b>[6]</b>,</li> <li>• Sulfasalazin (Sulfasalazin medac), u.a. zur Behandlung von Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis zugelassen <b>[7]</b>.</li> </ul> <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Pfizer Pharma GmbH bzw. Pfizer Limited <b>[8] [9] [10] [11] [12]</b>, in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie <b>[13]</b> und im entsprechenden IQWiG-Bericht <b>[14]</b> angeführt.</p>	
<p>2) Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige systemische Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis <b>[8] [14]</b> entspricht wegen der Nichteinbeziehung von Sulfasalazin nicht den aktuellen europäischen Behandlungsleitlinien und Therapieempfehlungen</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[15] [16].</p> <p>The flowchart outlines the following steps:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Phase I:</b> Clinical diagnosis of active psoriatic arthritis. If there are adverse prognostic factors, go directly to phase II. If not, start non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and local glucocorticoid injections. Consider consulting a dermatologist. If major side development occurs, also consider consulting a dermatologist. If the target is achieved within 3-6 months, continue. If not, follow phase I and go to phase II.</li> <li><b>Phase II:</b> Start methotrexate (consider appropriate dose). If there are contraindications for methotrexate, start leflunomide or sulfasalazine or cyclosporine A. If there is a lack of efficacy and/or toxicity in phase I, or adverse prognostic factors, start methotrexate. If there are predominant axial disease or enthesitis, go directly to phase III. If the target is achieved within 3-6 months, continue. If not, failure phase II and go to phase III.</li> <li><b>Phase III:</b> Start a biological agent (usually a TNF inhibitor, but if this is contraindicated, an IL-17 inhibitor may be used; in special cases, also a bDMARD (sCD147)). If there are adverse prognostic factors, start a biological agent. If there is a lack of efficacy and/or toxicity in phase II, or predominant axial disease or enthesitis, start a second synthetic DMARD (leflunomide, sulfasalazine, MTX, or cyclosporine A) or combination therapy. If there are arthritis without adverse prognostic factors, start a second synthetic DMARD. If the target is achieved within 3-6 months, continue. If not, failure phase III and go to phase IV.</li> <li><b>Phase IV:</b> Change treatment. Switch to another TNF inhibitor or another mode of action or a sDMARD (sCD147). If the target is achieved within 3-6 months, continue. If not, failure phase IV and go to phase IV.</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ferner unterscheidet sich die Fragestellung dieses Verfahrens von der Nutzenbewertung für Ixekizumab mit einer dreigeteilten Fragestellung – andere DMARD außer Methotrexat; erstmaliger Einsatz von bDMARD; unzureichender Einsatz von bDMARD <b>[17]</b>.</p> <p>Zum einen bildet die therapeutische Fragestellung im Ixekizumab-Verfahren aus Sicht von Medac die Behandlungsleitlinien sehr gut ab [siehe dazu unsere Stellungnahme zum Verfahren <b>18</b>], zum anderen ist die unterschiedliche Bewertung neuer Wirkstoffe bei nahezu gleicher therapeutischen und zulassungsrechtlichen Voraussetzungen unverständlich, entsprechend zu ändern und neu zu bewerten.</p> <p>Ansonsten fehlen wichtige Informationen für die sachgemäße Einordnung der Januskinase (JAK)-Inhibitoren für die frühen Therapiephasen der Psoriasis-Arthritis.</p>	<p>Der Unterschied bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Tofacitinib und Ixekizumab hinsichtlich der Anzahl der Patientenpopulationen ist durch die unterschiedlichen Zulassungen bedingt:</p> <p>Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf <u>eine</u> vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf <u>eine oder mehrere</u> krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p>
<p>3) Obgleich die systematische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib erst im September 2018 abgeschlossen wurde <b>[13]</b>, beantragt Medac die Ergänzung und Bewertung folgender bislang nicht berücksichtigter Literatur durch den G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coates LC et al., Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study <b>[19]</b>,</li> <li>• Asiri A et al., The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis <b>[20]</b>,</li> </ul>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behrens F et al., Leflunomide in Psoriatic Arthritis: Results From a Large European Prospective Observational Study <b>[21]</b>,</li> <li>• Nast A et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update – Kurzfassung Teil 2 – Besondere Patientengruppen und spezielle Behandlungssituationen <b>[22]</b>.</li> </ul>	
<p>4) Entgegen der angeführten Analysen des pharmazeutischen Herstellers <b>[10]</b> veranschlagt Medac die Prävalenz der Psoriasis-Arthritis „mit rund 140.000 Betroffenen in Deutschland“ <b>[23]</b>.</p>	
<p>5) Im Nutzendossier des Herstellers Pfizer Pharma GmbH wird mehrfach die „zentrale Rolle des JAK/STAT-Signalwegs in der Entstehung und Aufrechterhaltung chronisch-entzündlicher Erkrankungen“ angesprochen <b>[8] [9]</b>.</p> <p>Diesbezüglich erlaubt Medac sich folgenden grundsätzlichen pharmakologischen Hinweis: „Methotrexate is a JAK/STAT pathway inhibitor“ <b>[24] [25] [26] [27]</b>.</p>	
<p>5) Im Rahmen der Berechnung zu den Jahresdurchschnittskosten führt Pfizer „als Kombinationspartner von Tofacitinib, Infliximab und Golimumab“ Methotrexat mit einer Dosierungsempfehlung „pro Gabe 7,5 mg bis 30 mg“ an <b>[10]</b>. Da der Methotrexat-Hersteller Pfizer trotz eigener Produktpalette bestehend aus Injektionslösung, Fertigspritze und Tabletten offenkundig nur Methotrexat-Tabletten kennt, werden für die weiteren Berechnungen sodann die Tabletten eines Wettbewerbers zum Festbetrag in den Dosierungen 7,5 mg, 10 mg und 15 mg</p>	<p>Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>angeführt und herangezogen. „Da für Infliximab und MTX-Tabletten ein Festbetrag angegeben ist, besteht kein Unterschied zu anderen Produkten“, so die Begründung [10].</p> <p>Medac erlaubt sich daher den Hinweis, dass Methotrexat zusätzlich auch in den Darreichungsformen Injektionslösung, Injektionslösung in einer Fertigspritze und insbesondere in der besonders patientenfreundlichen Injektionslösung in einem Fertigpen zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis im deutschen Markt erhältlich ist [1] [2] [3] [5].</p> <p>Dabei hat sich die subkutane Methotrexat-Gabe in der rheumatologischen und dermatologischen Versorgung gegenüber der Tablette als überlegen bioverfügbar, wirksamer und zudem besser verträglich erwiesen [28] [29] [30] [31] – bei gleichzeitigen Vorteilen in der Therapiekontinuität [32] [33]. Spätestens seit SCHIFF et al. ist daher eine orale MTX-Gabe von <math>\geq 15</math> mg/Woche</p> <div data-bbox="533 962 1055 1345"><table border="1"><caption>Approximate data from the graph</caption><thead><tr><th>MTX Dose (mg)</th><th>SC MTX Auto-injector (n=47, thigh) AUC (ng·h/mL)</th><th>Oral MTX (n=47) AUC (ng·h/mL)</th></tr></thead><tbody><tr><td>10</td><td>~1550</td><td>~1350</td></tr><tr><td>15</td><td>~2150</td><td>~1850</td></tr><tr><td>20</td><td>~2700</td><td>~1950</td></tr><tr><td>25</td><td>~2950</td><td>~1950</td></tr></tbody></table></div> <p>nicht mehr angezeigt [29].</p>	MTX Dose (mg)	SC MTX Auto-injector (n=47, thigh) AUC (ng·h/mL)	Oral MTX (n=47) AUC (ng·h/mL)	10	~1550	~1350	15	~2150	~1850	20	~2700	~1950	25	~2950	~1950	
MTX Dose (mg)	SC MTX Auto-injector (n=47, thigh) AUC (ng·h/mL)	Oral MTX (n=47) AUC (ng·h/mL)														
10	~1550	~1350														
15	~2150	~1850														
20	~2700	~1950														
25	~2950	~1950														

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daher hält Medac die ausschließliche Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr der auf der Basis von Methotrexat-Tabletten für nicht sachgerecht <b>[10]</b> <b>[14]</b> und beantragt zugleich eine Kostenkalkulation unter Verwendung von Methotrexat als Fertigspritze und Fertigpen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> PEN, Wedel August 2018
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel August 2018
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Mai 2018
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> Tabletten, Wedel Mai 2018
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject<sup>®</sup> 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel August 2018
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2017
- [7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel Mai 2018
- [8] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>). Modul 1, o.O. 2018
- [9] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>). Modul 2, o.O. 2018
- [10] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>). Modul 3a, o.O. 2018
- [11] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>). Modul 3b, o.O. 2018
- [12] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>). Modul 4a, o.O. 2018
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Tofacitinib, o.O. 2018
- [14] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Tofacitinib – (Psoriasis Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2018 (= IQWiG-Berichte Nr. 681)
- [15] Coates LC et al., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68:1060-1071
- [16] Gossec L et al., European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharma-cological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2016;75:499-510
- [17] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Ixekizumab (Psoriasis Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2018 (= IQWiG-Berichte Nr. 631)
- [18] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>) 2018-03-01-D-343, o.O. 2018

- [19] Coates LC et al., Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol* 2016;43:356-361
- [20] Asiri A et al., The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:728-731
- [21] Behrens F et al., Leflunomide in Psoriatic Arthritis: Results From a Large European Prospective Observational Study. *Arthritis Care & Re-search* 2013;65:464-470
- [22] Nast A et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update – Kurzfassung Teil 2 – Besondere Patientengruppen und spezielle Behandlungssituationen. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16:806-813
- [23] Zink A / Albrecht K, Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *ZRheumatol* 2016;75:346–353
- [24] Thomas S et al., Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130078
- [25] Thomas S et al., Effect of methotrexate on JAK/STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasms. *Lancet*. 2015;385 Suppl 1:S98
- [26] Palandri F et al., Low-dose methotrexate as treatment of myeloproliferative neoplasms: Proof of principle of clinical activity. *Am J Hematol*. 2016;91:E329-30
- [27] Chinnaiya K et al., Low-dose methotrexate in myeloproliferative neoplasm models. *Haematologica*. 2017;102:e336-e339
- [28] Braun J et al. Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase IV Trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:73-81
- [29] Schiff MH et al. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549-1551
- [30] Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:563-571
- [31] Warren RB et al., An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:528-537
- [32] Hazlewood GS, et al., The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–6
- [33] Scott DGI et al., Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study. *Scand J Rheumatol* 2014;43:470-476

### 5.11 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.12.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Tofacitinib (Xeljanz®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tofacitinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) in Kombination mit MTX bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für (1) Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat fest. Für (2) Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben legte der G-BA den Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat fest.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Nutzenbewertung unterscheidet das IQWiG zwei Fragestellungen, die der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen und sieht insgesamt den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die für (1) vorgelegte randomisierte kontrollierte Studie stuft das IQWiG aufgrund der angeblich fehlenden Umsetzung der zVT für einen Teil der Studienteilnehmer als insgesamt nicht verwertbar ein. Für (2) habe der Hersteller keine geeigneten Daten identifiziert.</p>	
<p><b>Ausschluss der Studie OPAL BROADEN unverhältnismäßig</b></p> <p>Das IQWiG schließt die für die Fragestellung (1) vorgelegte Studie OPAL BROADEN aus seiner Bewertung aus. Das IQWiG begründet dies damit, dass in der Studie ein Teil der Patienten in beiden Armen nicht Methotrexat, sondern andere DMARDs als zusätzliche Therapien zu Tofacitinib bzw. Adalimumab bekommen haben. So enthielten im Adalimumab-Arm 24,5 % der Patienten Sulfasalazin, Leflunomid oder Hydroxychloroquin als zusätzliche Therapie. Damit sollen laut IQWiG weniger als 80 % der Patienten Adalimumab entsprechend der Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben, die lediglich Methotrexat als Kombinationspartner vorsieht. Zudem sei Sulfasalazin für die Behandlung der Psoriasis Arthritis nicht zugelassen.</p> <p>Die Entscheidung des IQWiG, die vorliegenden Ergebnisse der Studie OPAL BROADEN aufgrund der formalen Abweichung für einen kleinen Teil der Studienpatienten gänzlich auszuschließen, ist nach Auffassung des vfa unverhältnismäßig, da die meisten</p>	<p>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, Leflunomid und Hydroxychloroquin). 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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienteilnehmer eine zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der G-BA-Vorgabe erhalten haben. Festzustellen ist zudem, dass Sulfasalazin neben Methotrexat eine mögliche Therapieoption gemäß der aktuellen EULAR-Leitlinie (European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update) darstellt. Der formale Ausschluss der Studie aufgrund einer Abweichung vom Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auch aus diesem Grund nicht gerechtfertigt.</p> <p>Insgesamt sollte nach Auffassung des vfa die Studie OPAL BROADEN in der Nutzenbewertung des G-BA berücksichtigt werden.</p>	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.12 Stellungnahme: Rheumatologie/Uniklinikum Frankfurt

Datum	<< 19.Dezember.J2018 >>
Stellungnahme zu	<< Tofacitinib/Xeliansz>>
Stellungnahme von	<< Rheumatologie/Uniklinikum Frankfurt>>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Harald Burkhardt, Leiter der Abteilung Rheumatologie, Med- Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unabhängig vom dem in meiner Stellungnahme zu dem spezifisch adressierten Aspekt der besseren Wirksamkeit von TOFA gegenüber ADA in Kombination mit konventioneller synthetischer DMARD-Therapie, begrüße ich trotz bereits bestehender alternativer Optionen einer individualisierten Therapiegestaltung die Verfügbarkeit von TOFA im Indikationsgebiet der PsA. Für den nicht geringen Anteil von PsA-Patienten, der in einem chronischen, d.h. Jahre bis Jahrzehnte währenden Erkrankungsverlauf in ihrer medikamentösen Behandlung wiederholt Therapiewechsel entweder aufgrund von Nebenwirkungen bzw. Intoleranzen oder sekundärer Wirkverluste benötigen, kann mit der Verfügbarkeit von TOFA eine weitere hochwirksame und sichere Substanz mit einem neuen Wirkmechanismus und in dem von den Patienten besonders geschätzten oralen Applikationsmodus eingesetzt werden. Dies stellt zweifelsohne einen Zusatznutzen der Substanz in der der Behandlung der PsA dar.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Harald Burkhardt, Leiter der Abteilung Rheumatologie, Med- Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Entscheidung über den Stellenwert von Tofacitinib in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasisarthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende (DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, keinen Zusatznutzen durch die im Beurteilungsverfahren eingereichten Studiendaten als belegt angesehen.</p> <p>Dies wurde damit begründet, dass in der beurteilungsrelevanten <i>OPAL Broaden</i> Studie mehr als 20% der Patienten im Adalimumab-Arm andere nicht-MTX csDMARDs als Begleittherapie erhalten haben, und nach Ansicht des IQWiG ausschließlich die Komedikation mit MTX das Kriterium einer zweckmäßigen Begleittherapie erfüllt. Da im Tofacitinib-Arm 86% MTX als Kombinationspartner erhielten wird vom IQWiG zusätzlich auf einen möglichen Einfluß der nicht-balancierten Begleitmedikation in den Vergleichsarmen der Studie (TOFA vs. ADA) auf die Wirksamkeitsdaten hingewiesen. Aus den genannten Gründen wurde für die <i>OPAL Broaden</i> Studie für die Nutzenbewertung vom IQWiG nicht herangezogen.</p>	<p>Sulfasalazin und Hydroxychloroquin sind zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis in Deutschland nicht zugelassen.</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, die zulassungskonform 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 <i>OPAL BROADEN</i> erhielten die Patienten des Tofacitinib- bzw. Adalimumab-Arms jedoch nicht nur Methotrexat, sondern auch andere csDMARDs als zusätzliche Therapie (Sulfasalazin, Leflunomid und Hydroxychloroquin). 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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Harald Burkhardt, Leiter der Abteilung Rheumatologie, Med- Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus klinischer Sicht ist die Festlegung des IQWIG bzgl. der Kombinationstherapie eines TNF-Blockers im gegebenen Fall Adalimumab (ADA) auf Methotrexat (MTX) als einzig zweckmäßiger Kombinationspartner nicht nachvollziehbar, insbesondere, da eine Begründung nicht gegeben ist und mir keine Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien bekannt ist, die diese Sichtweise stützt. So wird u.a. in der Fachinformation von Adalimumab auf die Ergebnisse einer Phase III RA-Studie verwiesen, in der neben MTX auch die Effektivität und Sicherheit von ADA in Kombinationstherapien mit anderen krankheitsmodifizierenden synthetischen Antirheumatika (DAMARD) wie Leflunomid (LEF) oder Sulfasalazin (SSZ) belegen (1) und entsprechend auch in der alltäglichen Praxis eingesetzt werden, wie Daten aus Biologika-Registern sowie nicht-interventionelle Studien zeigen (2-4).</p> <p>Das IQWIG verweist in seiner Stellungnahme zudem auf die nicht-balancierte Verteilung der in der Adalimumab Kombinationstherapie mit einem nicht-MTX DMARD in <i>Opal Broaden</i> behandelten Studienpopulation. Im Tofacitinib-Arm waren es insgesamt nur 15% (7% Lef und 7% SSZ), im Adalimumab-Arm aber 25% (14% SSZ und 9% Lef). Ohne ausdrücklich eine entsprechende Schlussfolgerung im Text aufzunehmen scheint die ausführliche Darstellung zu implizieren, dass das IQWIG der Auffassung ist,</p>	gelegt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Harald Burkhardt, Leiter der Abteilung Rheumatologie, Med- Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass die Unausgewogenheit der Komedikation in der Kombinationstherapie der Strata für einen Bias zugunsten besserer Behandlungsergebnisse im Tofacitinib-Therapiearm verantwortlich sein könnte. Eine derartige Annahme wäre allerdings nicht durch die Evidenzlage aus prospektiven randomisierten Placebo-kontrollierten Studien gestützt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es gibt keine Head to Head Studien in der PsA, die die Überlegenheit der Kombination eines TNF-Blockers mit MTX im Vergleich zu entsprechenden Kombitherapien mit SSZ bzw. LEF belegen.</li> <li>- Die Evidenzlage aufgrund prospektiver randomisierter Placebo-kontrollierter Studien in der PsA-Monotherapie ist für SSZ (5), aber insbesondere für Leflunomid (5, 6) besser als für MTX (bisher fehlender Nachweis der Wirksamkeit in einer hinreichend großen PsA-Studienpopulation (negatives Resultat bzgl. des primären Studienendpunktes in der MIPA-Studie, Ref. 7).</li> </ul> <p>Hieraus ergibt sich, dass bei Zugrundelegung der üblicherweise geforderten strikten Wirksamkeitsnachweise für die eingesetzten Substanzen kein Grund zu der Annahme besteht, dass ein Bias in der Patienten-Randomisierung die TOFA-Behandlungsgruppe hinsichtlich besserer Therapieergebnisse in <i>OPAL Broaden</i> begünstigt. Sofern ein Bias auf der Basis der Studiendaten</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Harald Burkhardt, Leiter der Abteilung Rheumatologie, Med- Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erwartet werden kann, dann eher zugunsten der ADA-Gruppe, in der immerhin 23% der Pat. eine Substanz als Kombinationspartner (SSZ bzw. LEF) erhalten haben, für die ein Wirksamkeitsnachweis aus entsprechenden kontrollierten Studien in Monotherapie erbracht ist (im Gegensatz zum ausstehenden Beleg für MTX), während dies im Tofa-Arm in nur 14% der Fall war.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zulassung der Ergebnisse der <i>OPAL-Broaden</i> Studie für die Nutzenbewertung von Tofacitinib in der Therapie der Psoriasisarthritis.</li> <li>• Aufgrund der in der Studie beobachteten Vorteile für die mit TOFA behandelten PsA Patienten bzgl. der Endpunkte Krankheitsaktivität und Funktionsstatus (HAQDI) sowie einer leicht verbesserten Verträglichkeit gegenüber dem Vergleichsarm unter ADA [reduziertes Risiko bzgl. SOC (System Organ Class) kardiovaskuläre Erkrankungen sowie SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei älteren Patienten] ergibt sich aus der aus obigen Gründen dargelegten Berücksichtigungsfähigkeit der <i>OPAL-Broaden</i> Studie für die Gesamtbeurteilung der Hinweis auf einen geringfügigen Zusatznutzen.</li> </ul>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Harald Burkhardt, Leiter der Abteilung Rheumatologie, Med- Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann R, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a fully human antitumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid arthritis). *J. Rheumatol.* 30(12), 2563–2571 (2003).
2. Finckh A, Dehler S, Gabay C;SQM doctos. The effectiveness of leflunomide as co-therapy of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. A population based study. *Ann Rheum Dis* 2009 Jan;68(1):33-9.
3. Zink A, Strangfeld A, Herzer P, Bungartz C, von Hinüber U, Wassenberg S, Listing J. Leflunomide is an acceptable combination partner for TNF inhibitors if methotrexate is not tolerated - results from the German Biologics register. *Arthritis Rheum* 2007; 56, S181, Abstr.342.
4. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Sáez I, Malaise M, Tzioufas AG, Bijlsma JW, Unnebrink K, Kary S, Kupper H. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 732 – 739
5. Ravindran V et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jun;67(6):855-9.
6. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, Wollenhaupt J, Falk FG, Mease P; Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1939-50
7. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, Mulherin DM, Kitas GD, Chakravarty K, Tom BD, O'Keefe AG, Maddison PJ, Scott DL. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Aug;51(8):1368-77.

**5.13 Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)**

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib bei Psoriasis-Arthritis IQWiG Bericht A18-51
Stellungnahme von	<b>Prof. Dr. Matthias Augustin</b> für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)  <i>Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i>

§ 1 Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das vorgelegte Nutzendossier zu Tofacitinib betrifft die Versorgung der Psoriasis-Arthritis (PsA) in Deutschland.</p> <p>Psoriasis-Arthritis ist aus dermatologischer Sicht eine versorgungsrelevante Erkrankung mit hohem Bedarf nach frühzeitiger Erkennung, interdisziplinärer Diagnosestellung, leitliniengerechter Therapie sowie sachgerechtem Langzeitmanagement<sup>13,i</sup>. Die patientenzentrierte Versorgung ist essentiell und bedarf wiederum der fachübergreifenden Kooperation<sup>ii</sup>.</p> <p>Aus Patientensicht führt die PsA zu starken Einbußen der Lebensqualität, die in Verbindung mit einem mittelschweren bis schweren Hautbefall (Psoriasis vulgaris) nochmals stärker ausgeprägt sind<sup>iii</sup>. Das gehäufte Vorkommen von Komorbidität wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Depression ist durch Primär- und Sekundärdatenanalysen in Deutschland belegt<sup>ivv</sup> und trägt zur Gesamt-Krankheitslast sowie zu den hohen Krankheitskosten<sup>vi</sup> ebenfalls bei.</p> <p>Zur Prävalenz der PsA in dermatologischer Versorgung liegen fundierte epidemiologische Daten vor. Mehrere unabhängige bundesweite Querschnittstudien, die in Kooperation zwischen Dermatologen und Rheumatologen durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass etwa 20% der Patienten mit Psoriasis vulgaris in deutschen Hautarztpraxen eine klinisch aktive PsA aufweisen<sup>viiiviii</sup>. Unter den etwa 2 Millionen betroffenen Personen mit Psoriasis vulgaris in Deutschland<sup>lix</sup> sind etwa</p>	

<sup>13</sup> Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke MA: Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet - Regionale Psoriasisnetze in Deutschland 2014.

§ 1 Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1,6 Millionen pro Jahr in ärztlicher Behandlung<sup>x</sup>, davon etwa 800.000 bei Dermatologen. Letztere sind in der vertragsärztlichen Versorgung bei etwa 62% der Patienten mit Psoriasis vulgaris incl. PsA die erstverordnenden Ärzte<sup>xi</sup>. Somit ist bundesweit mit bis zu 160.000 Patienten pro Jahr zu rechnen, die mit einer Psoriasis-Arthritis von Dermatologen (mit)behandelt werden. Aufgrund der relativ hohen Rate an nicht erkannter PsA<sup>vii</sup> reflektieren Sekundärdaten der GKV davon nur einen Teil und sind diese nur mit Einschränkungen für Bedarfsabschätzungen geeignet.</p> <p>Zentrale Anforderung an die Arzneimitteltherapie sind Wirkstoffe, die sowohl die Psoriasis an der Haut wie auch die Arthritis wirksam und zugleich im Langzeitverlauf verträglich und sicher sind. Dementsprechend kommt der Integration von Therapiekonzepten und Patientenpfaden zwischen dermatologischer und rheumatologischer wie auch hausärztlicher Versorgung bei der PsA eine besondere Bedeutung zu, die auch in den nationalen Versorgungszielen zur Psoriasis 2010-2015 explizit formuliert wurden<sup>xii</sup>. Daten des Deutschen Psoriasis Registers PsoBest<sup>xiii</sup> zeigen zudem, dass diese differenzierte Systemtherapie bei Psoriasis, darunter derzeit ca. 2.900 Patienten mit PsA, mit einer hohen Patientensicherheit einhergeht.</p> <p>Aus diesen Gründen kommt der differenzierten, mit verschiedenen Wirkprinzipien unterlegten Biologika-Therapie der PsA eine große Bedeutung zu. Verbunden damit ist die versorgerische Notwendigkeit, für die Langzeittherapie und für die zu erwartenden Wechsel zwischen verschiedenen Substanzgruppen mehrere gut wirksame und zugleich verträgliche und sichere Therapieoptionen zur Verfügung zu haben.</p> <p>Für die Systemtherapie der PsA stehen derzeit in Deutschland 13 zugelassene Arzneimittelwirkstoffe zur Verfügung. Mit diesen kann in</p>	

§ 1 Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den weitaus meisten Fällen eine hinreichende Kontrolle der Erkrankung erreicht werden. Dennoch besteht weiterhin Bedarf nach wirksamen Therapieoptionen, die angesichts zahlreicher Primär- und Sekundärversager sowie zunehmend differenzierter Patientenpräferenzen zukünftig bei gegebenem Nutzen sinnvoll eingesetzt werden können.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Dr. Augustin für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft zur Dossierbewertung des IQWiG vom 28.11.2018 Stellung.</p> <p>Die vorliegend vom IQWiG getroffene Bewertung des patientenrelevanten therapeutischen Zusatznutzens von Tofacitinib ist insgesamt plausibel und im Ergebnis nachvollziehbar. Einzelne Passagen bedürfen dennoch einer Kommentierung beziehungsweise einer Diskussion im Rahmen der mündlichen Anhörung.</p>	

<sup>i</sup> Langenbruch AK, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M: Nail Involvement as a Predictor of Concomitant Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1123-1128

<sup>ii</sup> Betteridge N, Boehncke WH, Bundy C, Gossec L, Gratacos J, Augustin M: Promoting Patient-centred Care in Psoriatic Arthritis: A Multidisciplinary European Perspective on Improving the Patient Experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; [Epub]: DOI: 10.1111/jdv.13306.

<sup>iii</sup> Augustin M, Krueger K, Radtke MA, Schwappl I, Reich K: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology* 2008; 216 (4): 366-372.

<sup>iv</sup> Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M: Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (2): 147-151.

- 
- v Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. *Br J Dermatol* 2010; 162 (3): 633-636.
- vi Sohn S, Schoeffski O, Prinz J, Reich K, Schubert E, Waldorf K, Augustin M: Cost of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Germany: A Multicenter Cost-of-Illness Study. *Dermatology* 2006; 212: 137-144.
- vii Reich K, Krueger K, Moessner R, Augustin M: Epidemiology and Clinical Pattern of Psoriatic Arthritis in Germany: a Prospective Interdisciplinary Epidemiological Study of 1511 Patients with Plaque-Type Psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160 (5): 1040-1047.
- viii Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M: Prevalence and Clinical Features of Psoriatic Arthritis and Joint Complaints in 2009 Patients with Psoriasis: Results of a German National Survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (6): 683-691.
- ix Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. *Br J Dermatol* 2011; 165 (4): 865-873.
- x Augustin M, Schaefer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M: Systemische Glukokortikosteroide bei Psoriasis – Versorgung jenseits der S3-Leitlinie [Systemic Treatment with Corticosteroids in Psoriasis - Health Care Provision far beyond the S3- Guidelines]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (10): 833-839
- xi Augustin M, Glaeske G, Schaefer I, Rustenbach SJ, Hoer A, Radtke MA: Versorgungsprozesse der Psoriasis in Deutschland – Langzeitanalyse von Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung [Processes of Psoriasis Health Care in Germany - Long-Term Analysis of Data from the Statutory Health Insurances]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10 (9): 648-655.
- xii [www.versorgungsziele.de](http://www.versorgungsziele.de); letzter Zugriff: 15.12.2018
- xiii Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, Kiedrowski Rv, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K: German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (1): 48-57

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5	<p>Zitat: „Im Adalimumabarm erhielten 24,5 % der Patientinnen und Patienten entgegen den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfasalazin, Leflunomid oder Hydroxychloroquin als zusätzliche Therapie. Lediglich 75,5 % der Patientinnen und Patienten wurden zusätzlich mit Methotrexat behandelt. Somit erhielten weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten Adalimumab entsprechend der Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sodass für die Zielpopulation keine verlässliche Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der vorgelegten Daten möglich ist.“</p> <p>Stellungnahme: Hier ist vor abschließender Bewertung die Subgruppen-Analyse der Patienten mit vorgabenkonformer Therapie zu empfehlen.</p>	

<p>S. 24, 25 ff</p>	<p>Zitat: „Als Ausgangswert seiner Berechnung schätzt der pU die Prävalenz der Psoriasis Arthritis in Deutschland. Auf Grundlage von Angaben aus der Literatur [12,13] und vorangegangenen Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - 24 -</p> <p>Dossierbewertung A18-51 Version 1.0 Tofacitinib (Psoriasis Arthritis) 28.11.2018</p> <p>Dossiers im gleichen Indikationsgebiet [14,15] weist der pU für die Prävalenzrate einen Mittelwert von 0,19 % sowie eine Spanne von 0,16 % bis 0,22 % aus.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die ermittelten Prävalenzen stellen eine Unterschätzung der Zielpopulation von Personen mit PsA dar, wie schon im Kommentar zu der dieser Schätzung zugrunde liegenden Nutzenbewertung von Secukinumab 2015 und Apremilast 2016 vom Verfasser angemerkt wurde.</p> <p>Auch im Folgenden wiederholen sich diese Unterschätzungen.</p>	
-------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>S. 30</p>	<p>Zitat: „Der Verbrauch von Infliximab richtet sich nach dem Körpergewicht [30]. Für seine Berechnungen nimmt der pU ein durchschnittliches Körpergewicht von 85 kg an. Aktuelle Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 weisen ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg aus [32]. Der vom pU angesetzte Verbrauch von Infliximab stellt daher bei der Kostenberechnung eine Überschätzung dar“.</p> <p>Stellungnahme: Wie bereits in den vorausgehenden Stellungnahmen zu sämtlichen Arzneimitteln bei Psoriasis und PsA vermerkt, beträgt das mittlere Körpergewicht von Personen mit Psoriasis und PsA etwa 86,5 kg. Die Angaben des pU sind somit näherungsweise korrekt, es liegt keine Überschätzung der Kosten durch vermeintliche Überschätzung des Verbrauches vor.</p>	<p>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. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>
--------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

# Mündliche Anhörung



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Tofacitinib (PsA)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. Januar 2019  
von 15.48 Uhr bis 16.23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Holland  
Frau Dr. Sternberg

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Frau Dorn  
Herr Dr. Dykukha

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Herr Franke  
Frau Dr. Herrmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Franz  
Herr Tran

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Pfarr  
Herr Dr. Zschocke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr  
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Gladbach  
Frau Dr. Steck

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Jentzsch  
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Jobst  
Frau Dr. Kisser  
Herr Leverkus  
Herr Dr. Meng

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Frankfurt** sowie den **Bundesverband Deutscher Rheumatologen (BDRh):**

Herr Prof. Dr. Kekow

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:48 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Für diejenigen, die heute zum ersten Mal dabei sind, ein frohes neues Jahr! Es geht um Tofacitinib und hier um ein neues Anwendungsgebiet, Psoriasis-Arthritis. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28.11.2018, zu der Stellungnahmen eingegangen sind zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, Pfizer Pharma GmbH, dann von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, von Herrn Professor Dr. Burkhardt, Rheumatologie, Universitätsklinikum Frankfurt, von AbbVie, von Ammirall, von AMGEN, von Janssen-Cilag, von Lilly, von Medac, von MSD SHARP & DOME, von Novartis und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Wir müssen zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Pfizer begrüßen wir Herrn Leverkus, Frau Dr. Kisser, Herrn Dr. Jobst und Herrn Dr. Meng, für den Berufsverband Deutscher Rheumatologen und zugleich in Vertretung für Herrn Professor Dr. Burkhardt Herrn Professor Dr. Kekow, von AbbVie Herrn Dr. Holland und Frau Dr. Sternberg, von Ammirall Frau Dorn und Herrn Dr. Dykukha, von AMGEN Herrn Franke und Frau Dr. Herrmann, Herr Professor Dr. Augustín von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ist entschuldigt, von Janssen Frau Franz und Herrn Tran, von Lilly Frau Pfarr und Herrn Dr. Zschocke, von Medac Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann, von MSD Herrn Dr. Gladbach und Frau Dr. Steck, von Novartis Frau Dr. Jentsch und Herrn Dr. Wasmuth sowie vom Verband forschender Arzneimittelhersteller Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. Damit sind alle Anwesenden begrüßt.

Ich bitte alle Teilnehmer, das Mikrofon zu benutzen und ihren Namen zu nennen, da wir die Schilder aufgrund der großen Distanz nur mit Mühe lesen können.

Wir müssten uns dann im Verlauf der Diskussion im Hinblick auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darüber unterhalten, welche klinische Relevanz die Kombinationstherapie eines Biologikums mit Leflunomid - insbesondere im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Methotrexat - hat; das ist eine Fragestellung, die an verschiedenen Punkten in den Stellungnahmen aufgeleuchtet ist.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, die wesentlichen Punkte aus seiner Sicht darzustellen. Wer möchte beginnen? – Herr Leverkus, bitte schön.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Bevor wir über Tofacitinib in der neuen Indikation Psoriasis-Arthritis sprechen, möchte ich gerne meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind. Auf der linken Seite sehen Sie Herrn Dr. Thomas Meng. Herr Dr. Meng leitet die Abteilung Medizin mit dem Schwerpunkt Entzündungskrankheiten und Immunologie bei Pfizer. Auf der rechten Seite sehen Sie Herrn Dr. Jobst. Herr Jobst ist in der Abteilung Medizin für Tofacitinib zuständig. Frau Kisser und mich kennen Sie schon aus der vorhergehenden Anhörung. Wir sind bei Pfizer für die Nutzenbewertung zuständig.

Die einleitenden Worte werde ich mir – Ihr Einverständnis, Herr Vorsitzender, vorausgesetzt – mit Herrn Dr. Meng teilen. Herr Dr. Meng wird eine kurze Einführung zur Erkrankung und

zu Tofacitinib geben. Anschließend werde ich auf das Verfahren und die Nutzenbewertung eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl, machen wir so. Bitte schön.

**Herr Dr. Meng (Pfizer):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Die Psoriasis-Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung mit heterogener Ausprägung. Neben der Haut und den Gelenken kann sie eine Beteiligung der Enthesen, also der Sehnen, der Wirbelsäule und der Nägel bedingen. Im Verlauf der Erkrankung können fortschreitende Gelenkschäden im Bereich der peripheren Gelenke auftreten, welche im besonderen Maße eine Einschränkung der Funktionalität und damit Lebensqualität für den Patienten darstellen. Daneben sind auch extramuskuloskelettale Erkrankungen assoziiert wie zum Beispiel chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Bezüglich der Therapie gelten Etanercept und Adalimumab als Vorreiter unter den Biologika, die die Versorgungsstrategien und damit die Behandlung von Psoriasis-Arthritis-Patienten seit der Jahrtausendwende verbessert haben. Zum Einsatz kommen zu Beginn der Therapie vorwiegend konventionelle synthetische DMARDs wie das Methotrexat oder Leflunomid.

Die angesprochene Heterogenität der Erkrankung zeigt sich in den sechs Hauptdomänen: Beteiligung von Gelenken, Haut und Nägeln sowie eine Wirbelsäulenbeteiligung, Daktylitis und Entesitis. Diese stellen eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Obwohl sich die Therapie durch die Biologika verbessert hat, benötigt bereits im ersten Jahr der Behandlung jeder zweite Patient eine Therapieumstellung. Eine therapeutische Alternative mit einer Chance auf Remission oder einer geringen Krankheitsaktivität ist daher zwingend notwendig und wichtig, vor allem, um den Patienten, die auf vorhergehende Therapien nicht oder nur unzureichend angesprochen haben, weiterhin wirksame Therapieprinzipien anbieten zu können.

Das Medikament Tofacitinib stellt für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis eine solche Therapiealternative zu Biologika dar. Dies gilt sowohl für Patienten nach Behandlung mit konventionellen synthetischen DMARDs als auch für diejenigen, die auf Biologika, insbesondere TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, versagt haben. In einer Studie konnte die Wirksamkeit von Tofacitinib auch bei Patienten mit vorherigem Versagen auf Anti-TNF-Therapie eindrucksvoll gezeigt werden. Durch die primäre Hemmung der Januskinasen 1 und 3 blockiert Tofacitinib die intrazelluläre Signalübertragung, was eine Modulation der überschießenden entzündlichen Antwort zur Folge hat. Als Vorteil für die Patienten ergibt sich, dass Tofacitinib als kleines Molekül im Gegensatz zu Biologika oral verabreicht wird. Daraus resultiert zudem, dass es nicht wie zum Beispiel bei Adalimumab zu Reaktionen an den Einstichstellen kommt und sekundärer Wirksamkeitsverlust durch Neutralisieren der Antikörperbildung auftreten kann.

Das Nebenwirkungsprofil, beispielsweise das Auftreten von Infektionen, Malignomen und kardialen Ereignissen, ist dabei vergleichbar mit dem von Adalimumab. Bei Auftreten einer Nebenwirkung ist Tofacitinib durch seine sehr kurze Halbwertszeit von circa drei Stunden im Vergleich zu Biologika mit Halbwertszeiten von drei Tagen bis mehreren Wochen gut steuerbar und Nebenwirkungen somit besser beherrschbar. Die sehr gute Wirksamkeit der Substanzen Tofacitinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ist dabei in allen Krankheitsdomänen absolut vergleichbar, zusätzlich mit einem klinisch relevanten Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer Krankheitsdomäne: dem

besseren Ansprechen von Tofacitinib auf die Gelenke im Vergleich zu Adalimumab. Dies ist wichtig, da die Aufrechterhaltung der Funktion der Gelenke und damit verbunden der Lebensqualität von entscheidender Bedeutung für die Patienten ist.

Tofacitinib ist seit Mai 2017 für Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland verfügbar und hat sich bereits für die Patienten und die behandelnden Ärzte als wichtige Therapieoption etabliert. Es existieren allein 21 klinische Studien inklusive Langzeitstudien im Rahmen des Zulassungsstudienprogramms. Mehr als 7.000 Patienten wurden bisher in klinischen Studien mit Tofacitinib behandelt und darüber mehr als 23.000 Behandlungsjahre erfasst. Die Dauer der laufenden Langzeitstudie beträgt mehr als neun Jahre, die weltweite Anzahl der mit Tofacitinib behandelten Patienten beläuft sich mittlerweile auf über 116.000.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass Tofacitinib durch die patientenfreundliche Applikation als orale Arzneiform sowie das bessere Ansprechen auf die Gelenke gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab wichtige Alleinstellungsmerkmale aufweist und außerdem langjährige positive Erfahrungen aus der Anwendung in der rheumatoiden Arthritis bereits vorliegen. Deshalb ist Tofacitinib in der Lage, vorhandene Therapielücken zu schließen und für viele Patienten mit Psoriasis-Arthritis eine wichtige Therapiealternative darzustellen.

Herr Vorsitzender, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, möchte ich abschließend das Wort nochmals an meinen Kollegen Herrn Leverkus übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Leverkus.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Mit der OPAL-BROADEN-Studie haben wir im Anwendungsgebiet der biologikanaiven Patienten eine gute Datenlage für den direkten Vergleich von Tofacitinib mit dem Goldstandard Adalimumab vorliegen. Die Studie lief über einen Zeitraum von zwölf Monaten und bietet ein umfassendes Bild zur Sicherheit und zur Wirksamkeit in Bezug auf die Krankheitsaktivitäten, auf die vielschichtige Symptomatik und auch auf das patientenberichtete Erleben der Erkrankung. Zu unserem Bedauern wurde die Studie in der IQWiG-Bewertung jedoch mit Verweis auf die Begleittherapie im Vergleichsarm nicht herangezogen. Grundsätzlich wollen wir festhalten, dass Leflunomid als Begleittherapie zu Adalimumab zulassungskonform ist. Aufgrund der Leitlinien kann Leflunomid ebenso eingesetzt werden. Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst unseres Erachtens Leflunomid.

Die in der Stellungnahme nachgereichten Daten zeigen, dass die Vorteile, die wir gegenüber Adalimumab sehen, nicht von der Begleitbehandlung abhängig sind. Die Ergebnisse der beiden Populationen sind konsistent. Im direkten Vergleich wird deutlich, dass Tofacitinib in der Gesamtschau der Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheitsendpunkte einen geringen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab zeigt. In der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sehen wir keinen Unterschied. Auch bei der Gesamtrate der Infektionen oder der Schwere der Infektionen zeigt sich kein Unterschied. Wir sehen eine vergleichende Wirksamkeit bei der allgemeinen Krankheitsaktivität, bei den Entzündungen der Finger und Gelenkansätze und bei den Hauterscheinungen. Wir konnten einen signifikanten Vorteil bei schmerzenden und geschwollenen Gelenken zeigen, der sich sowohl in der Studienpopulation als auch in der ausgewerteten Teilpopulation in patientenberichteten Endpunkten widerspiegelt. Schließlich

kommt dazu noch der Vorteil der oralen Gabe im Vergleich zur intravenösen bzw. subkutanen und somit umständlicheren Gabe von Biologika.

Zusammenfassend sehen wir daher einen Zusatznutzen für Tofacitinib als gerechtfertigt an.  
– Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Leverkus, herzlichen Dank, Herr Dr. Meng, für diese Einführung. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank für die Einführung. Ich möchte kurz klarstellen, warum wir in unserer Bewertung so vorgegangen sind. Üblicherweise gehen wir so vor – das steht auch in unseren Allgemeinen Methoden so beschrieben –, dass, wenn nur eine Teilpopulation relevant ist, wir die Studie heranziehen, wenn es über 80 Prozent sind. Auch hier sind wir so vorgegangen. Die Besonderheit ist hier, dass wir beide Arme einzeln betrachtet haben, und zwar aus dem Grund, weil für beide Arme unterschiedliche Gründe vorlagen, warum die einzelnen Patienten nicht relevant waren. Für den Interventionsarm, also für Tofacitinib, war es einfach die Zulassung; das ist nur in Kombination mit Methotrexat zugelassen. Da waren es auch über 80 Prozent. Im anderen Arm ist es eine Mischung aus Zulassung und auch der offensichtlich anderen Interpretation der zVT, als Ihre Interpretation es war. Da waren es halt unter 80 Prozent, es waren ungefähr 75 Prozent. Das war der Grund, warum wir die Studie in Gänze nicht herangezogen haben.

Hinzu kommt als ganz wichtiger Punkt, dass die Effekte bei den Endpunkten, die Sie gerade genannt haben, eher klein sind. Die p-Werte sind zwar kleiner als 0,5, aber trotzdem noch relativ groß. Das hat in der Gesamtschau dazu geführt, dass wir gesagt haben, wir brauchen die Teilpopulation, um hier adäquate Aussagen treffen zu können. Die haben Sie in der Stellungnahme jetzt nachgereicht, es ist größtenteils alles dabei.

Ich habe eine Nachfrage. Uns ist aufgefallen, dass Sie relativ wenige Daten zu Basischarakteristika der Patienten geliefert haben, im Wesentlichen Alter und Geschlecht. Da wäre es sicherlich hilfreich, um die Population besser charakterisieren zu können, dass Sie zumindest die Angaben machen, die Sie auch im Modul 4 gemacht haben, noch besser die, die Sie auch in Ihrem Studienbericht in Tabelle 21 haben, weil da noch einmal viele Daten zu Grunderkrankungen oder zum Status der Erkrankung, zu Baseline etc. sind, die in den Angaben, die sie nachgereicht haben, fehlen. Das wäre schon hilfreich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Leverkus.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Wie viele Tage haben wir Zeit, um diese Antworten nachzureichen?  
Sind es fünf Tage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 19:00 Uhr heute Abend. – Ja, bis Ende der Woche, Freitag.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Okay. Wir versuchen, dass wir das in dieser Zeit liefern können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Fragen? – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine weitere Frage. Es geht um die Auswertungspopulation. Im Studienbericht sind für einzelne Endpunkte immer die Auswertungspopulationen genannt, zum Beispiel bei Enthesitis die Patienten, die zu Studienbeginn einen LEI von über null

hatten. In den nachgereichten Unterlagen gehen in der Regel alle Patienten in die Auswertung ein. Zu einem Endpunkt habe ich eine Frage, und zwar zum HAQ-DI. Da steht im Studienbericht, dass eigentlich Patienten nicht eingeschlossen werden, die einen HAQ-DI von unter 0,35 haben, also die das Response-Kriterium nicht erfüllen können. In den Auswertungen, die Sie nachgereicht haben, sind trotzdem alle Patienten drin. Die Frage ist jetzt: Wie viele waren das, die das Kriterium „HAQ-DI unter 0,35“ erfüllt haben, und wie sind Sie damit in der Auswertung umgegangen? Was haben Sie mit denen gemacht?

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Das ist richtig. Im Studienbericht hatten wir endpunktspezifische Auswertungen vorgesehen, hatten aber für das Dossier bzw. auch für die Stellungnahme Auswertungen vorgelegt, in denen die fehlenden Werte entsprechend imputiert worden sind. Das heißt, für den HAQ-DI als binäre Auswertung haben wir eine Non-Responder-Imputation für die Patienten durchgeführt, für die dieses Ausganskriterium nicht erfüllt gewesen wäre.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Können Sie sagen, wie viele das für die relevante Teilpopulation waren, für die Sie die Non-Responder für den Endpunkt imputiert haben?

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Nein, diese Zahl habe ich jetzt nicht im Kopf. Ich weiß aber, dass es auf jeden Fall weniger als 20 Prozent waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann vielleicht eine Frage an Herrn Professor Kekow. Herr Burkhardt hatte in seiner Stellungnahme vorgetragen, dass keine Evidenz vorliege, wonach Adalimumab nur mit MTX kombiniert werden könne. Das hat er, wie gesagt, kritisch zur Dossierbewertung angemerkt. Ferner weist er darauf hin, dass in der Fachinformation von Adalimumab auf eine Phase-III-Studie verwiesen wird, in der neben MTX auch die Effektivität und Sicherheit von Adalimumab in Kombination mit anderen DMARDs belegt sei. Vielleicht können Sie dazu zwei, drei Takte sagen, weil das für die Bewertung wichtig ist. Dann sagt Professor Burkhardt, dass keine Head-to-Head-Studien in der Psoriasis-Arthritis vorliegen, die eine Überlegenheit der Kombination eines TNF-Blockers mit MTX im Vergleich zu Kombinationspartnern mit Sulfasalazin bzw. Leflunomid belegen. Vor diesem Hintergrund kommt er zu dem Ergebnis, dass die OPAL-Studie herangezogen werden sollte; das ist der entscheidende Punkt. Jetzt hat Herr Burkhardt diese Stellungnahme abgegeben, aber Sie sind hier multifunktional, zum einen als sein Vertreter und zum anderen als Vertreter des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen. Vielleicht können Sie uns dazu ein paar Takte sagen.

**Herr Prof. Dr. Kekow (UK Frankfurt, BDRh):** Ich bin nebenberuflich, ehrenamtlich Zweiter Vorsitzender des Berufsverbandes, für diejenigen, die mich aufgrund der freundlichen Einladung nicht einsortieren können, ich bin aber auch seit 30 Jahren als Rheumatologe unterwegs, sowohl als Chefarzt als auch als Leiter einer großen Klinikambulanz.

Ich will gern auf Ihre Fragen eingehen. Vorab möchte ich kurz berichten, wie sich die Szene eigentlich darstellt. Ich habe noch einmal bei Frau Zink nachgeschaut. Im Deutschen Rheuma-Forschungszentrum gibt es neben dem RABBIT-Register, das auch Sie inzwischen kennen, wo die Biologika gezählt, beobachtet werden, auch die Kerndokumentation, die viele Tausend Patienten im Jahr neu beleuchtet, um das Versorgungsverhalten darzustellen. Da kann ich Ihnen zitieren: 52 Prozent der Patienten mit Psoriasis-Arthritis bekommen MTX, 10 Prozent der Psoriasis-Arthritis-Patienten bekommen Leflunomid, nur 5 Prozent Sulfasalazin. Der Biologika-Anteil ist, möchte ich sagen, richtig hoch: 33 Prozent. Das ist höher, als wir es

von der rheumatoiden Arthritis gewöhnt sind. Besonders erschreckend finde ich, dass die Patienten trotz dieser vielen Chemie offensichtlich nicht klarkommen. 50 Prozent der Patienten geben an, dass sie gleichzeitig NSAR einnehmen müssen, andere Opiate zum Beispiel kommen mit 18 Prozent zum Einsatz, und Glukokortikoide werden zu 18 Prozent eingesetzt. Wir haben hier also ein ganz kompliziertes Geschehen, um die Patienten in eine mögliche Remission zu bringen. Deshalb sind wir als Rheumatologen froh über jedes Medikament, das wir zusätzlich einsetzen können.

Das MTX spielt bei der Psoriasis-Arthritis eine etwas komische Rolle, je mehr man darüber nachdenkt oder sich mit der Sache beschäftigt. MTX – das muss man wissen – kommt eigentlich aus der Dermatologie und ist in die Rheumatologie hinübergeschwappt, weil es in vielen Fällen bei der Dermatose recht gut geholfen hat. Dann haben die Rheumatologen irgendwann das MTX für sich entdeckt. Bis vor wenigen Jahren gab es keine vernünftige Studie zur Effektivität von MTX bei Psoriasis-Arthritis. Die Engländer haben dann eine solche Studie aufgesetzt. Bei oralem MTX haben sie eine hohe Versagerquote gefunden. Die Empfehlung für die GRAPPA-Leitlinien, die weltweit gültig sind, ist eigentlich, Leflunomid zu favorisieren und eher die Hände von Methotrexat zulassen bzw. mit dem Metho-trexat kritisch umzugehen.

Deshalb sehe ich die Sache mit der Head-to-Head-Studie, die hier zur Diskussion steht, nicht so kritisch; denn der einzige ernstzunehmende Confounder, wenn ich das so sagen darf, wäre für mich Leflunomid. Da haben wir mehr Leflunomid-Patienten in der Gruppe mit Adalimumab. Daher stehe ich ja eigentlich auf der Seite von Tofacitinib. Dass wir die Kombination Tofacitinib mit MTX im Label stehen haben, ist nun einmal der Zulassungsstudie geschuldet. Ich als Rheumatologe würde mir lieber wünschen, ich könnte es frei kombinieren, so wie es auch für die rheumatoide Arthritis angesetzt ist. Besonders will ich darauf hinweisen, dass ich die Studie BEYOND, bei der man TNF-Versager mit Tofacitinib behandelt hat, für besonders wichtig halte; denn es sind eigentlich unsere Sorgenkinder, wenn Sie mit einer klassischen TNF-Blocker-Therapie nicht klarkommen, dass wir da noch mit einem Präparat etwas herausholen können, das zumal viele Vorteile hat, wie es meine Kollegen schon geschildert haben.

Eine Sache ist noch gar nicht zur Sprache gekommen. Das ist die Möglichkeit, die Spritzen zu applizieren. Stellen Sie sich vor, Sie haben viele Schuppen der Hauteffloreszenzen auf dem Bauch und auf den Oberschenkeln, dann möchten Sie nicht noch gern eine Adalimumab-Spritze hineinsetzen. Insofern ist auch hier tatsächlich einmal die orale Verfügbarkeit aus meiner Sicht von Vorteil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herrn Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe eine kurze Rückfrage. Ich meine mich zu erinnern, dass die EULAR-Leitlinie sagt, dass Leflunomid nur dann zum Einsatz gelangen sollte, wenn MTX nicht vertragen wird oder nicht möglich ist.

**Herr Prof. Dr. Kekow (UK Frankfurt, BDRh):** Das ist eine sehr konservative Sichtweise, die die neuesten Daten zu MTX nicht berücksichtigt. Das muss ich so sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Auch ich habe dazu noch eine Frage. Es geht, soweit ich es richtig verstehe, in der Leitlinie eher um die Monotherapie mit Leflunomid. Wie sieht es denn mit der Kombinationstherapie mit dem TNF-Blocker aus? In der Fachinformation zu Leflunomid wird vor Kombinationstherapien eher gewarnt. Wörtlich steht hier: nicht empfehlenswert. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Kekow.

**Herr Prof. Dr. Kekow (UK Frankfurt, BDRh):** Auch wir machen das. Gerade heute bei der Visite habe ich wieder diese Kombination angesetzt. Das sind Einzelfallentscheidungen bei Patienten. Das kann man natürlich als eine Off-Label-Therapie auslegen. Da stehen wir schon mit einem Fuß im Gefängnis, aber wir kommen manchmal nicht darum herum. Sie haben selber gesagt, einige Leitlinien empfehlen noch das MTX. Wenn der Patient MTX-Erfahrung hat, sich weigert und sagt, das nehme ich nicht mehr ein, davon ist mir übel, davon bekomme ich Durchfälle, dann stehen Sie mit dem Rücken zur Wand. Dann können Sie überlegen, ob Sie vielleicht mit dem Leflunomid noch einen Add-on-Effekt bei dem TNF-Blocker haben. Das ist halt die klinische Praxis. In gewisser Weise sind wir da im Off-Label-Bereich, das gebe ich zu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Bitte schön, Frau Sander.

**Frau Dr. Sander:** Ich habe eine Interessensfrage. Adalimumab ist bei der Psoriasis-Arthritis laut der Fachinformation gar nicht in der Kombination mit MTX oder irgendetwas anderem zugelassen, sondern als Monotherapie. Wieso ist Tofacitinib in Kombination mit MTX zugelassen? Vielleicht kann der pU etwas zu dieser Entscheidung sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Jobst (Pfizer):** Für die Studiensituation, die mit den Behörden abgesprochen worden ist, war Voraussetzung, das MTX in Kombination dazuzugeben, weil vorher keine Phase-II-Studien-Daten gemacht worden sind, die einen Unterschied zwischen Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX differenziell gesehen hätten. Das heißt, der Verzicht auf eine Phase-II-Studie hat dazu geführt, dass man als Zwangsoption MTX in Kombination machen muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jobst. – Fragen? – Bitte schön, Herr Rieks.

**Herr Rieks:** Ich habe zwei Fragen, die zusammenhängen. Die erste Frage betrifft die unerwünschten Nebenwirkungen. Wir haben für einige unerwünschte Nebenwirkungen eine Effektmodifikation durch PASDAS und Alter. Wenn man sich nur den Tofacitinib-Arm anschaut, sieht man, dass bei den jüngeren Patienten und bei den Patienten mit einem besseren PASDAS-Wert mehr UEs auftreten als bei den älteren und kränkeren. Das erscheint mir erst einmal kontraintuitiv. Die Frage ist, ob es eine Erklärung dafür gibt oder ob das Zufall ist.

Die zweite Frage ist damit verbunden. Man sieht bei den nachgereichten Daten bei den Wirksamkeitsendpunkten einige Male eine Effektmodifikation durch die gleichen Merkmale. Beide Male schneidet auch Tofacitinib bei älteren und schwerer erkrankten Patienten besser

ab als bei jüngeren und weniger schwer erkrankten. Auch da ist die Frage, ob es dafür eine Erklärung gibt oder ob Sie das für Zufall halten.

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Das ist richtig. Wir haben bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse diese zwei Effektmodifikationen, wobei wir in der Gesamtstudienpopulation bzw. in der MTX-Population gar keinen signifikanten Unterschied sehen. Bei der Baseline-PASDAS  $\geq 5,4$ -Population sind es fast 75 Prozent der Patienten, die in diese Gruppe fallen, bei den älteren Patienten, über 60, sind es nur etwa 15 Prozent. Wir haben keine weitere Erklärung dafür, warum es medizinisch begründet wäre, dass Tofacitinib jetzt weniger unerwünschte Ereignisse in der kränkeren oder älteren Population verursacht. Vor allem bei der ausgewählten Teilpopulation haben wir zwei Effektmodifikatoren, die man eigentlich noch einmal kombinieren müsste, um hier tatsächlich Aussagen treffen zu können. Also man müsste die schweren und älteren getrennt untersuchen usw.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Herr Rieks? Es ist wirklich komisch. – Frau Geier.

**Frau Dr. Geier:** Vielleicht kann ein Kliniker noch etwas dazu sagen. Oder können Sie sich das auch nicht erklären? Sehen Sie in der Praxis auch solche Effekte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Kekow.

**Herr Prof. Dr. Kekow (UK Frankfurt, BDRh):** Ich würde, wenn ich ein unselektiertes Krankengut habe, auch erwarten, dass bei älteren und hochaktiven Patienten mehr Probleme auftreten. Aber die Studiensituation ist doch eine recht künstliche. Als Studienarzt – ich habe schon viele klinische Studien geleitet, auch als LKP – geben Sie ganz anders auf die Patienten acht. Wenn Sie einen Patienten in der Studie haben, der noch andere Probleme hat, vielleicht nicht so gut läuft, achten Sie auf den vielleicht ein bisschen mehr. Das dreht das Ganze ein bisschen. So könnte ich es erklären. Die Studiensituation ist immer eine spezielle. Das zeigen auch vergleichende Untersuchungen aus unseren Registern, zum Beispiel aus den TNF-Registern. Da würden sich nur 50 Prozent der Patienten, die wir tatsächlich mit TNF-Blockern behandeln, für eine Studie qualifizieren, weil diese entweder – in Anführungszeichen, entschuldigen Sie den Ausdruck – „zu gesund“ oder „zu krank“ sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, Anmerkungen? – Herr Leverkus, bitte.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Eine kleine Anmerkung. Wir haben natürlich viele Subgruppen und viele Endpunkte untersucht. Wenn wir jetzt 100 solche Tests machen, haben wir im Prinzip schon rein aus Zufall fünf, die anschlagen, aber nur aus Zufall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, aber es ist, wie er zu Recht sagt, kontraintuitiv. Was Herr Professor Kekow sagt, ist klar: Ich schaue vielleicht auf einen älteren ein bisschen mehr und kümmerge mich mehr um ihn. Auf der anderen Seite sage ich: Das Ergebnis eines solchen Kümmerns könnte auch sein, dass man dann gerade sensibler irgendwelche unerwünschten Ereignisse feststellt, die man möglicherweise nicht präventiv in irgendeiner Form abschalten kann. Insofern ist es ganz komisch. Aber gut, es kann Zufall sein. Es ist Kaffeesatzleserei. Es ist auch nicht statistisch signifikant. Aber es ist schon interessant. – Weitere Fragen? – Keine. Herr Leverkus, wenn Sie zusammenfassen möchten?

**Herr Leverkus (Pfizer):** Noch einmal ganz kurz. Wir haben gesehen, dass Tofacitinib eine weitere Option ist. Wir sind davon überzeugt, dass Leflunomid berücksichtigt werden sollte und dass die eingereichte Studie in ihrer gesamten Teilpopulation berücksichtigt werden sollte. Wir reichen natürlich, sofern wir das zeitlich schaffen, die Informationen nach, die das IQWiG noch gerne sehen möchte. Trotzdem möchten wir um Anerkennung der gesamten Studie und um die Ableitung eines geringen Zusatznutzens für Tofacitinib bitten. – Vielen Dank für die offene, konstruktive Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie da waren, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir können die Anhörung an dieser Stelle beenden. Einen guten Nachhauseweg!

Schluss der Anhörung: 16:23 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2018-B-187-z Tofacitinib**

Stand: September 2018

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- **Apremilast** (Beschluss vom 6. August 2015)
- **Secukinumab** (Beschluss vom 02. Juni 2016)
- **Ixekizumab** (Beschluss vom 16. August 2018)

Therapiehinweise:

-Adalimumab (Beschluss vom 21. November 2006)

-Leflunomid (Beschluss vom 16. August 2007, zuletzt geändert am 15. Mai 2008)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib L04AA29 XELJANZ®	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.
<b>Krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD)</b>	
Methotrexat L01BA01 generisch	[...] und der Psoriasis arthropathica. [...]
Leflunomid L04AA13 generisch	Leflunomid (medac®) ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ [DMARD]) zur Behandlung von Erwachsenen mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktiver rheumatoider Arthritis.</li> <li>• aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica).</li> </ul>
<b>Biologika</b>	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept L04AB01 Enbrel®	Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung.
Infliximab L04AB02 Remicade®/ Inflectra®	Psoriasis-Arthritis Remicade® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Inflectra™ sollte verabreicht werden <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit Methotrexat</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. Infliximab verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschaden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikularem symmetrischem Subtyp der Krankheit belegt wurde.</li> </ul>
Adalimumab L04AB04 Humira®	Psoriasis-Arthritis Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.
Golimumab L04AB06 Simponi®	Psoriasis-Arthritis (PsA) Simponi ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Simponi verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.
Certolizumab Pegol L04AB05. Cimzia®	<i>Psoriasis-Arthritis</i> Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDS ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden.
<i>PDE4-Hemmer</i>	
Apremilast L04AA32 Otezla®	Psoriasis-Arthritis Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
<i>Interleukin-Inhibitoren</i>	
Ustekinumab L04AC05 Stelara®	Psoriatische Arthritis (PsA) STELARA ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend gewesen ist.
Secukinumab L04AC10	Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Cosentyx®	gewesen ist.
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben .
<i>Weitere</i>	
Abatacept L04AA24 Orencia®	Psoriasis-Arthritis ORENCIA ist allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf vorangegangene DMARDs einschließlich Methotrexat ansprechen und für die eine zusätzliche systemische Therapie für psoriatische Hautläsionen nicht notwendig ist.
<b>Steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide)</b>	
Prednisolon H02AB06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)</li> </ul> </li> </ul>
Prednison H02AB07 generisch	<p>Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)</li> </ul>
Triamcinolon H02AB08 Volon®	<p>Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können:</p> <p>Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität);</p>
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID)</b>	
z. B. Acemetacin M01AB11 generisch	<p>Acemetacin 60 Heumann zusätzlich bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)</li> <li>– chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis), (Acemetacin Heumann FI, Stand April 2015)</li> </ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Fischer-Taxe®

# **Abteilung Fachberatung Medizin**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

### **Vorgang: Psoriasis-Arthritis**

Auftrag von: Abt. AM  
bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 05.03.2018

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	3
Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis.....	3
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	3
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse .....	4
Systematische Reviews .....	7
Leitlinien .....	26
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren .....	42
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	45
Literatur .....	47
Anhang:.....	50

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Psoriasis-Arthritis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 15.02.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 392 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 27 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Indikation:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis.

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Abkürzungen:

AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MTX	Methotrexat
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PsA	Psoriasis Arthritis
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
SAE	Serious adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	Tumor necrosis factor
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2016 [10].</b>          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 – Secukinumab vom 2. Juni 2016</p> <p><u>Siehe auch:</u>  <b>IQWiG, 2016 [15].</b></p>	<p><b>Secukinumab</b>  <u>Anwendungsgebiet Psoriasis Arthritis (PsA)</u>          Secukinumab (Cosentyx®), allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.</p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i>          ein TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat</p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i>          Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>G-BA, 2015 [9].</b>          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 – Apremilast vom 6. August 2015</p> <p><u>Siehe auch:</u>  <b>IQWiG, 2015 [14].</b></p>	<p><b>Apremilast</b>  <u>Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis</u>          Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben</p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i>          Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.</li> </ul> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i>          Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>G-BA, 2006 [12].</b>          Bekanntmachung des Beschlusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in</p>	<p><b>Adalimumab (Humira®)</b>          Bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise          Beschluss vom: 21.11.2006; In Kraft getreten am: 12.07.2007</p> <p><b>Indikation</b>          Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler</p>

<p>Anlage 4: Therapiehinweis zu Adalimumab</p>	<p>Antikörper. Adalimumab ist zugelassen zur Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich MTX, angesprochen haben,</li> <li>- der schweren, aktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt wurden,</li> <li>- der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf die vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika angesprochen haben,</li> <li>- der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.</li> </ul> <p>... Die Behandlung mit TNF-alpha-Hemmern stellt dabei eine Alternative zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis oder Arthritis psoriatica dar, wenn eine Therapie mit allen individuell indizierten DMARDs und deren Kombinationen, mindestens jedoch 2 einschließlich Methotrexat (MTX) - soweit keine Kontraindikationen dafür vorliegen - bis zur individuell angezeigten Höchstdosis (in der Regel 20 bis 25 mg pro Woche, ggf. als Injektion und ggf. Folsäure- bzw. Folinsäurepräparate), erfolglos geblieben ist. Diese müssen lange genug (in der Regel je nach DMARD mindestens jeweils 3 bis 6 Monate) in adäquater Dosis und unter fachlich kompetenter Überwachung eingesetzt worden sein.</p> <p>Für einen breiten Einsatz von Adalimumab als erstes DMARD bei neu diagnostizierter Rheumatoider Arthritis fehlen derzeit u. a. evaluierte prädiktive Faktoren für den Krankheitsverlauf, die eine ausreichend sichere Auswahl der Patienten mit schwerer progressiver Arthritis in frühen Krankheitsstadien ermöglichen würde. In der Regel ist die Primäranwendung daher bei der derzeitigen Studienlage nicht angezeigt. Bei seltenen individuellen Besonderheiten (Kontraindikationen gegen alle DMARDs oder hohe Krankheitsprogression) kann ein frühzeitiger Einsatz von TNF-alpha-Hemmern angemessen sein.</p> <p>Bei der Wahl eines TNF-alpha-Hemmers können aus medizinisch-therapeutischer Sicht aufgrund der derzeitigen Studienlage oder evidenzbasierter Leitlinien bei der Indikation Rheumatoide Arthritis keine allgemeinen Prioritäten gesetzt werden.</p> <p>Bei der Indikation Psoriasis-Arthritis ist der unterschiedliche Zulassungsstatus bzgl. der Hautmanifestation der Psoriasis zu beachten, insbesondere da die Zulassung von Etanercept und Infliximab die Anwendung bei Arthritis psoriatica und bei therapieresistenter mittelschwerer bis schwerer Plaque psoriasis abdeckt. Die voraussichtlichen Therapiekosten für das ausgewählte Präparat stellen damit bei Beginn einer TNF-alpha-Therapie den wesentlichen Gesichtspunkt bei der Produktwahl dar. Davon kann abgewichen werden, wenn individuelle klinische Faktoren (z.B. Neben- und Wechselwirkungen) bzw. die spezifischen Eigenschaften oder die Anwendungsmodalitäten des</p>
--------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Arzneimittels eine nachvollziehbare Kontraindikation darstellen oder die bevorzugte Anwendung im Einzelfall begründen. Auch die Praxisausstattung (z.B. Lagerungsmöglichkeit für Infusionen und Nachüberwachung beim Einsatz von Infliximab) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl.</p> <p>Ein Ansprechen auf die Therapie ist bereits nach 1 bis 2 Wochen zu erwarten. Soweit auch nach 3 Monaten kein deutliches klinisches Ansprechen (klinische Symptomatik, DAS-Score, Labor) zu verzeichnen ist, ist die Therapie mit Adalimumab abzusetzen.</p>
<p><b>G-BA, 2007 [11].</b> Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid</p>	<p><b>Leflunomid (Arava®)</b> Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise; Beschluss vom: 16.08.2007 / 15.05.2008; In Kraft getreten am: 21.12.2007 / 03.09.2008</p> <p><b>Indikation:</b> Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum. Es ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit aktiver rheumatoider Arthritis und aktiver Psoriasis-Arthritis.</p> <p><b>Psoriasis-Arthritis</b> Die Wirkung aller bisher untersuchten DMARDs bei der Psoriasis-Arthritis wird generell als gering bis mittelmäßig eingeschätzt. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis konnte für kein DMARD in dieser Indikation eine Verzögerung der Progression von Gelenkdestruktionen belegt werden. Es existieren bisher keine vergleichenden Studien von Leflunomid mit anderen Basistherapeutika zur Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis.</p> <p>Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die gleichzeitig systemisch behandlungsbedürftige Hautläsionen aufweisen, sollten primär mit MTX oder Ciclosporin behandelt werden, da bei diesen Substanzen eine gute Wirksamkeit nicht nur bezüglich der dermatologischen Symptome, sondern auch bezüglich der arthritischen Symptome belegt ist. Bei der kleinen Gruppe von Patienten mit Psoriasis-Arthritis ohne wesentliche dermatologische Symptomatik kommt, sofern eine Therapie mit NSAR nicht ausreichend ist, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Einsatz von Leflunomid oder MTX in Betracht.</p>

## Systematische Reviews

<p><b>Kawalec P et al., 2018 [16].</b></p> <p>Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the comparative effectiveness and safety of novel biologic therapies in psoriatic arthritis (PsA) and to establish the position of the non-anti-tumor necrosis factor <math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>) biologic drugs in the treatment regimen of the disease.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> adults with moderate and severe PsA  <b>Intervention:</b> abatacept, apremilast, secukinumab, and ustekinumab, and at least one study arm included a licensed dosage of those drug  <b>Komparator:</b> another biologic agent or placebo  <b>Endpunkt:</b> ACR20, ACR50, PASI75 (efficacy outcomes) and any AEs, SAEs, and withdrawals due to AEs</p> <p><b>Recherche:</b> from inception to 07/2017  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 8 RCTs/k.A.</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> The methodological quality of eligible RCTs and the risk of bias within individual studies were assessed using the tool recommended by the Cochrane Collaboration.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien: The methodological quality of RCTs in this review was categorized as high, and the risk of bias was assessed as low. The probability of occurrence of bias in most studies and domains was considered low.</p>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
FUTURE 1 [34]	+	?	+	?	+	?	?
FUTURE 2 [35]	+	+	+	+	+	+	?
Mease [30]	+	?	+	?	+	?	?
PALACE 1 [31]	+	?	+	+	+	+	+
PALACE 2 [32]	+	?	?	+	+	?	?
PALACE 3 [33]	+	?	+	?	+	?	?
PSUMMIT 1 [36]	+	+	+	+	+	+	?
PSUMMIT 2 [37]	+	+	+	?	?	?	?

- Eight trials were homogeneous enough to perform an NMA for the overall population as well as for the anti-TNF- $\alpha$ -naive subpopulation
- Five studies were appropriate to perform an NMA for the anti-TNF- $\alpha$ -experienced subpopulation
- four studies were appropriate for inadequate response to anti-TNF therapy and/or discontinued treatment due to safety or tolerability issues

#### Relative treatment effects

- No significant differences between treatments were revealed with the exception of the following:
  - secukinumab 300 mg increased the ACR20 response rate in the overall population in comparison with apremilast ( $P = 0.020$ );
  - (2) apremilast reduced the rate of withdrawal due to AEs in comparison with ustekinumab ( $P = 0.002$ );
  - (3) secukinumab 150 and 300 mg increased the ACR20 response rate in the anti-TNF- $\alpha$ -naive subpopulation in comparison with apremilast and ustekinumab ( $P$  ranging from 0.004 to 0.024).
  - There was no evidence for the higher efficacy of secukinumab over apremilast and/or ustekinumab in the anti-TNF- $\alpha$ -failure and anti-TNF- $\alpha$ -failure subpopulations
  - Compared with placebo, all treatments induced a higher rate of ACR20 and ACR50 responses in the overall population.
  - All treatments except abatacept significantly increased the rate of PASI75 response compared with placebo.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Only apremilast reduced the rate of any AEs and SAEs in comparison with placebo. Ustekinumab was the only treatment which significantly increased the rate of withdrawal due to AEs compared with control.</li> <li>- Abatacept and apremilast were no better than placebo in inducing ACR20 response among patients from the anti-TNF-<math>\alpha</math>-failure</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our study revealed no significant differences among non-anti-TNF-<math>\alpha</math> biologics in the treatment of PsA in the comparisons performed with regards to the highest efficacy and safety. Both in the overall population and in the analyzed subpopulations, secukinumab 300 mg was ranked the highest for the ACR20 response rate. Secukinumab 300 mg was the safest drug in terms of any AEs, and ustekinumab 90 mg presented the lowest overall risk of SAEs. Head-to-head trials and evaluation of comparative efficacy and safety between non-TNF-<math>\alpha</math> biologics are warranted to inform clinical decision making with a relevant treatment paradigm.</p>
<p><b>Song GG et al., 2017 [23].</b></p> <p>Relative efficacy and safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the relative efficacy and safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumab at different doses in patients with active psoriatic arthritis (PsA).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> patients with active PsA  <b>Intervention:</b> apremilast, secukinumab, and ustekinumab  <b>Komparator:</b> placebo  <b>Endpunkt:</b> clinical efficacy with ACR20 and safety</p> <p><b>Recherche:</b> 01/2017  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 8 RCTs/3289 patients</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad score</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien: Jadad scores of the studies were 3–4, which indicated a high quality study.</p> <p>Networkmeta-analysis of the efficacy of apremilast, secukinumab and ustekinumab in RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secukinumab 150mg, secukinumab 75mg, ustekinumab 90mg, apremilast 30mg, apremilast 20mg, and ustekinumab 45mg were also more efficacious than placebo</li> <li>• there was no significant difference in the efficacy among the eight interventions.</li> </ul> <p>Networkmeta-analysis of the safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumab in RCTs:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The number of serious adverse events did not differ significantly among the apremilast, secukinumab, ustekinumab, and placebo groups</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>All drug treatments were more efficacious than placebo; however, there were no significant differences in the efficacy and safety between the drugs at the different doses.</p>
<p><b>Druyts E et al., 2017 [8].</b> Treatment modifying factors of biologics for psoriatic arthritis: a systematic review and Bayesian meta-regression</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to explore factors that modify treatment effects of non-conventional biologics versus placebo in patients with psoriatic arthritis.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> patients with psoriatic arthritis  <b>Intervention:</b> The following treatments as monotherapy or in combination with a conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs*) were considered eligible:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> <li>• Golimumab</li> <li>• Certolizumab</li> <li>• Tocilizumab</li> <li>• Anakinra</li> <li>• Abatacept</li> <li>• Rituximab</li> <li>• Ustekinumab</li> <li>• Secukinumab</li> </ul> <p><b>Komparator:</b> The following comparisons as monotherapy or in combination with a conventional DMARD were considered eligible:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo or no treatment</li> <li>• Any of the above mentioned interventions</li> </ul> <p><b>Endpunkt:</b> The following outcomes at 12 and 24 weeks (continuous, categorical or both) were considered:</p> <p><i>Efficacy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20% improvement in the American College of Rheumatology response criteria (ACR 20 response)</li> <li>• 50% improvement in the American College of Rheumatology response criteria (ACR 50 response)</li> <li>• 75% improvement in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 75 response)</li> </ul> <p><i>Quality of Life</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-36 Physical Component Summary (PCS)</li> <li>• SF-36 Mental Component Summary (MCS)</li> </ul> <p><b>Recherche:</b> from inception to 10/2014  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12</b></p>

	<p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane risk-of-bias tool</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien: The risk-of-bias assessment indicated that most included studies had a low risk of bias.</p> <p>ACR 20:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• treatment effects for ACR 20 response at 12 weeks were significantly lower in trials enrolling older versus younger patients (OR=0.48)</li> <li>• Furthermore, treatment effects for ACR 20 at 12 weeks were significantly higher in trials with longer versus shorter psoriasis disease durations (OR=2.94).</li> <li>• At 24 weeks, trials with longer versus shorter PsA duration showed significantly higher treatment effects for ACR 20 response (OR=1.88)</li> </ul> <p>ACR 50:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• treatment effects at 12 weeks that were significantly greater in trials with a larger versus smaller proportion of males (OR=2.27),</li> <li>• significantly smaller in trials with higher versus lower proportions of prior anti-TNF use (OR=0.28) and in trials published more recently versus earlier (OR=0.37)</li> </ul> <p>PASI 75:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• treatment effects for PASI 75 were significantly higher in trials with higher versus lower proportions of male patients (OR=2.56 at 24 weeks), and in trials with patients with higher versus lower swollen joint counts and higher versus lower tender joint counts (OR=8.33 at 12 weeks; OR=14.44 at 24 weeks)</li> <li>• trials with a high versus low proportion of prior anti-TNF use showed significantly smaller treatment effects (OR=0.41 at 24 weeks)</li> </ul> <p>SF-36 PCS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• treatment effects for SF-36 PCS scores at 24 weeks were significantly higher in trials with patients with a longer versus shorter psoriasis disease duration (OR=2.95) and longer versus shorter PsA disease duration (OR=4.76), and in trials published in an earlier versus later year (OR=4.19)</li> </ul> <p>SF-36 MCS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The exploratory analyses suggested that age and proportion of Caucasian patients were associated with treatment effects for SF-36 MCS scores</li> </ul>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• However, in the meta-regression analysis, there were no significant associations observed</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Our analyses show that differences in baseline characteristics may explain some of the differences in response to biologics versus placebo across different trials. Accounting for these factors in future studies will likely be important.</p>
<p><b>Wu D et al., 2017 [27].</b> Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung To investigate the comparative efficacy, safety and tolerability of IL-6, IL-12/23 and IL-17 inhibitors for patients with active PsA.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> patients with PsA <b>Intervention:</b> IL-6, IL-12/23 and IL-17 inhibitors <b>Komparator:</b> placebo <b>Endpunkt:</b> 20% or 50% improvement in ACR criteria reported as the primary or major secondary outcome at week 24.</p> <p><b>Recherche:</b> 12/2016 <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 6 RCTs /n=2411 participants</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Collaboration's tool</p> <p>3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: The risk-of-bias assessment indicated that all included studies were of high quality.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Six studies investigating secukinumab, ustekinumab, clazakizumab and ixekizumab were included in the analysis</li> </ul> <p>Meta-analysis of direct treatment effects:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pooled effect sizes suggested that all biologics, irrespective of dose, improved ACR20 and ACR50 at week 24 when compared with placebo [ACR20: OR 1.23 (95% CI 0.50, 3.04); ACR50: OR 1.88 (95% CI 0.61, 5.78)]</li> <li>• no significant difference between secukinumab, clazakizumab and placebo in terms of AEs, SAEs and tolerability.</li> <li>• Ixekizumab (both 80mg every 2 weeks and 80mg monthly) had more AEs than placebo</li> <li>• ustekinumab (45mg and 90mg) was even more tolerable than placebo [OR 0.28 (95% CI 0.10, 0.78) and OR 0.32 (95% CI 0.13, 0.83), respectively]</li> </ul> <p>ACR 20 response according to prior anti-TNF exposure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Two trials reported the effects of prior anti-TNF exposure on the</li> </ul>

	<p>efficacy of ustekinumab and secukinumab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-TNF-naive patients responded significantly better than placebo patients, irrespective of dose</li> <li>• In contrast, only higher doses of secukinumab and ustekinumab were significantly more effective than placebo in achieving ACR20 in anti-TNF-failure patients</li> </ul> <p>Network meta-analysis of direct comparisons:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• All treatments of ustekinumab, secukinumab and ixekizumab showed significant differences when compared with placebo in both ACR20 and ACR50.</li> <li>• All these inhibitors were comparable to placebo in terms of safety and tolerability except secukinumab 150mg monthly, which was more tolerable than placebo [OR 0.23 (95% CrI 0.03, 0.83)]</li> </ul> <p>Network meta-analysis of mixed comparisons:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• With regards to the ACR20 response for IL-6, IL-12/23 and IL-17 inhibitors, secukinumab 300mg monthly was more effective than secukinumab 75mg monthly [OR 1.97 (95% CrI 1.02, 3.56)], ustekinumab 45mg every 12 weeks [OR 2.71 (95% CrI 1.20, 5.92)] and clazakizumab 200mg monthly [OR 6.22 (95% CrI 1.77, 20.68)].</li> <li>• Secukinumab 150mg monthly was more effective than ustekinumab 45mg every 12 weeks [OR 1.89 (95% CrI 1.00, 3.62)] or clazakizumab 200mg monthly [OR 4.28 (95% CrI 1.39, 14.29)].</li> <li>• Secukinumab 75mg monthly was more effective than ustekinumab 45mg every 12 weeks [OR 3.22 (95% CrI 1.04, 10.90)].</li> <li>• With regards to the ACR50 response of IL-6, IL-12/23 and IL-17 inhibitors, secukinumab 300mg was more effective than ustekinumab 45mg [OR 2.60 (95% CrI 1.06, 6.36)]</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, secukinumab may be the safest and most efficacious short-term treatment for peripheral PsA among all the new biologics targeting the IL-6, IL-12/23 and IL-17 pathways.</p>
<p><b>Ramiro S et al., 2016 [21].</b> Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review</p>	<p>1. Fragestellung <i>Update von Ash et al. 2012</i> To update the evidence on efficacy and safety of pharmacological agents for the management of patients with PsA through a systematic literature review with meta-analysis if possible to inform the task force on the update of the EULAR recommendations for the management of PsA.</p> <p>2. Methodik <b>Population:</b> adults with PsA</p>

<p>for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis</p>	<p><b>Intervention/ Komparator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• biological DMARD, (bDMARD)</li> <li>• synthetic DMARD (sDMARD: conventional (csDMARD) and targeted (tsDMARD)</li> <li>• 10 systemic glucocorticoids; non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)</li> <li>• or any combination of them</li> </ul> <p><b>Endpunkte:</b> efficacy (e.g. ACR; PASI, radiographic progression), safety (e.g. withdrawals due to AEs)</p> <p><b>Suchzeitraum</b> (Aktualität der Recherche): 2010 – 12/2014</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien</b> (Gesamt): 17</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Risk of Bias Cochrane tool</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>Detaillierte Studiencharakteristika siehe Anhang:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In total, 15 papers and 2 abstracts focused on tumour necrosis factor inhibitors (TNFis), mainly the ones for which no data were previously available in PsA8—golimumab and certolizumab pegol</li> <li>• one study on the combination of infliximab with MTX versus MTX in MTX-naïve patients,<sup>28</sup> one post hoc analysis with adalimumab and one study compared two etanercept regimens.</li> <li>• A substantial part of the new evidence (6 papers and 10 abstracts) addressed the new compounds: UST (bDMARD anti-IL-12/23), SEC (bDMARD, anti-IL-17A) and APR (tsDMARD, inhibitor of phosphodiesterase 4).</li> <li>• No studies were found on biosimilars, glucocorticoids or NSAIDs</li> </ul> <p><i>Tumour necrosis factor inhibitors</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• no trial comparing the start of a TNFi as monotherapy versus the start of a TNFi with MTX.</li> <li>• comparing the combination of infliximab and MTX with MTX did not provide useful information (1 Studie → Respond)</li> <li>• Efficacy of tumour necrosis factor inhibitors (including golimumab and certolizumab pegol) was confirmed</li> <li>• The Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis (PRESTA) trial,<sup>30–33</sup> comparing two regimens of etanercept (50 mg twice a week vs 50 mg once a week) revealed no differences in joint responses (similar ACR responses), nor in the effect on the entheses, dactylitis or on functional disability, but a higher skin response for the higher dose (PASI75 of 55% for etanercept twice a week vs 36% for etanercept once a week).</li> </ul> <p><i>Drugs with new modes of action: ustekinumab, secukinumab and apremilast</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• All were placebo-compared trials</li> </ul> <p><b>Efficacy</b> - Risk Ratios versus Placebo:</p>

Treatment arm vs PBO	ACR20 RR (95% CI)	ACR50 RR (95% CI)	ACR70 RR (95% CI)	PAIS75 RR (95% CI)	PASI90 RR (95% CI)
UST 90mg	2.17 (1.71; 2.76)	3.25 (2.14; 4.95)	4.63 (2.18; 9.82)	6.94 (3.79; 12.72)	11.85 (3.80; 36.93)
UST 45mg	1.95 (1.52; 2.50)	2.78 (1.81; 4.27)	3.90 (1.81; 8.39)	6.39 (3.46; 11.78)	8.00 (2.51; 25.51)
SEC 300mg	3.31 (2.04; 5.36)	4.90 (2.29; 10.50)	19.60 (2.68; 143.23)	3.90 (1.90; 7.98)	5.24 (1.96; 14.04)
SEC 150mg	5.82 (1.56; 21.71)	4.74 (3.08; 7.29)	11.14 (4.52; 27.44)	4.76 (1.92; 11.78)	6.62 (1.88; 23.30)
SEC 75mg	4.47 (0.66; 30.26)	3.59 (2.30; 5.61)	7.94 (3.18; 19.83)	3.75 (0.82; 17.06)	4.26 (0.40; 45.59)
APR 30mg	1.98 (1.64; 2.38)	NA	NA	NA	NA
APR 20mg	1.70 (1.40; 2.06)	NA	NA	NA	NA

\* Time point of the primary endpoint: for UST and SEC 24 weeks, for APR 16 weeks

### Safety

#### *Ustekinumab*

- No differences in withdrawals due to AEs or serious infections with UST compared with PBO.

#### *Secukinumab*

- no differences in withdrawals due to AEs or SAEs in SEC compared with PBO.
- some cases of candidiasis with SEC (2% in FUTURE-1 and 5% in FUTURE-2, both with SEC 150 mg), though not leading to more withdrawals, and no case was observed with PBO.

#### *Apremilast*

- numerically slightly more withdrawals due to AEs (eg, 7.1% with APR30 mg, 6% with APR20 mg vs 4.8% PBO in PALACE-1), but there were no differences in SAEs.
- Up to 19% of the patients on APR developed diarrhoea, which occurred early after treatment start and was usually self-limited.

For the three new compounds, no signals on higher malignancy rates compared with PBO were identified.

#### 4. Fazit der Autoren

UST, SEC and APR are new drugs with efficacy demonstrated for the treatment of PsA. No major safety signals arise, but long-term studies are needed. This review informed about the European League Against Rheumatism recommendations for management of PsA.

#### 5. Kommentare zum Review

##### *Unterschiedliche Vortherapien*

### Ungprasert P et al., 2016 [24].

Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-

#### 1. Fragestellung

This meta-analysis aimed at assessing the comparative efficacy of these agents in patients who had persistently active disease despite traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)/ disease-Modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), or who could not tolerate NSAIDs/DMARDs.

#### 2. Methodik

**Population:** patients with active PsA despite of DMARDs/NSAIDs or could not tolerate DMARDs/NSAIDs

**Intervention:** targeted therapies

**Komparator:** placebo

**Endpunkt:** ACR20

**Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** up to 11/2014

<p>modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis</p>	<p><b>Anzahl eingeschlossene Studien</b> (Gesamt):12  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> modified Jadad scale</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Homogenität der Studienergebnisse anhand der I<sup>2</sup>-Statistik, Meta-analyse mittels Random effects model,</li> <li>• Indirekter Vergleich nach Bucher und Song</li> </ul>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <p>Biological DMARD vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab: 2 studies</li> <li>• Adalimumab: 2 studies</li> <li>• Etanercept:2 studies</li> <li>• Golimumab 1 study</li> <li>• Certolizumab: 1 study</li> <li>• Ustekinumab:2 studies</li> <li>• Apremilast: 1 study</li> <li>• Secukinumab: 1 study</li> </ul> <p>All studies with Jadad score <math>\geq 3</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Substantial heterogeneity between all bDMARDs with respect to ACR20 (I<sup>2</sup>= 72%)</li> </ul> <p><i>Direct comparison:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Superiority of biologics compared to placebo based on <b>ACR20</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ all anti-TNF apha (7 studies): RR 4,4 (95% CI 3,4; 5,5); low heterogeneity between all anti-TNF apha studies</li> <li>○ ustekinumab 45mg (2 studies): RR 1,9 (95% CI 1,4; 2,7);I<sup>2</sup>=0%</li> <li>○ ustekinumab 90mg (studies): RR 2,1 (95% CI 1,6; 2,7);I<sup>2</sup>=0%</li> <li>○ secukinumab / apremilast: RR not stated</li> </ul> </li> </ul> <p>(ACR Response rates for verum and placebo: → Anhang)</p> <p><i>Indirect comparison (siehe Tabelle)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• older TNF inhibitors had a statistically significantly higher chance of achieving ACR20 response compared with apremilast 20mg, apremilast 30mg,ustekinumab 45mg,ustekinumab 90mg,and certolizumab</li> <li>• Secukinumab superior to apremilast and ustekinumab 45 mg</li> </ul>

Indirect comparison	ACR20 response rate	
	RR (95% CI)	p Value
All older anti-TNF/Certolizumab	2.20 (1.48–3.26)	< 0.001
All older anti-TNF/Apremilast 20 mg	3.36 (2.10–5.38)	< 0.001
All older anti-TNF/Apremilast 30 mg	2.42 (1.55–3.77)	< 0.001
All older anti-TNF/Utsekinumab 45 mg	2.38 (1.68–3.35)	< 0.001
All older anti-TNF/Utsekinumab 90 mg	2.08 (1.48–2.93)	< 0.001
All older anti-TNF/Secukinumab 75 mg	1.90 (0.95–3.78)	0.07
All older anti-TNF/Secukinumab 150 mg	1.10 (0.58–2.09)	0.33
All older anti-TNF/Secukinumab 300 mg	1.21 (0.63–2.29)	0.57
Certolizumab/Apremilast 20 mg	1.53 (0.88–1.53)	0.13
Certolizumab/Apremilast 30 mg	1.10 (0.66–1.82)	0.71
Certolizumab/Utsekinumab 45 mg	1.08 (0.71–1.64)	0.72
Certolizumab/Utsekinumab 90 mg	0.95 (0.63–1.44)	0.81
Certolizumab/Secukinumab 75 mg	0.86 (0.42–1.79)	0.68
Certolizumab/Secukinumab 150 mg	0.50 (0.25–1.00)	0.05
Certolizumab/Secukinumab 300 mg	0.55 (0.28–1.09)	0.08
Apremilast 20 mg/Utsekinumab 45 mg	0.71 (0.43–1.16)	0.18
Apremilast 20 mg/Utsekinumab 90 mg	0.62 (0.38–1.02)	0.06
Apremilast 20 mg/Secukinumab 75 mg	0.57 (0.26–1.22)	0.16
Apremilast 20 mg/Secukinumab 150 mg	0.33 (0.16–0.68)	0.003
Apremilast 20 mg/Secukinumab 300 mg	0.36 (0.17–0.75)	0.008
Apremilast 30 mg/Utsekinumab 45 mg	0.98 (0.62–1.56)	0.93
Apremilast 30 mg/Utsekinumab 90 mg	0.86 (0.54–1.37)	0.53
Apremilast 30 mg/Secukinumab 75 mg	0.79 (0.37–1.67)	0.55
Apremilast 30 mg/Secukinumab 150 mg	0.46 (0.23–0.93)	0.03
Apremilast 30 mg/Secukinumab 300 mg	0.50 (0.25–1.00)	0.05
Utsekinumab 45 mg/Secukinumab 75 mg	0.80 (0.40–1.61)	0.53
Utsekinumab 45 mg/Secukinumab 150 mg	0.47 (0.24–0.91)	0.03
Utsekinumab 45 mg/Secukinumab 300 mg	0.50 (0.26–0.98)	0.04
Utsekinumab 90 mg/Secukinumab 75 mg	0.91 (0.45–1.83)	0.79
Utsekinumab 90 mg/Secukinumab 150 mg	0.53 (0.28–1.02)	0.06
Utsekinumab 90 mg/Secukinumab 300 mg	0.58 (0.30–1.11)	0.11

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our study demonstrated that patients with PsA who did not have an adequate response from or could not tolerate DMARDs/ NSAIDs had a higher probability of achieving the ACR20 response with older TNF inhibitors (etanercept, infliximab, adalimumab, and golimumab) and secukinumab at the dose of 150 mg and 300 mg weekly, compared with apremilast, certolizumab, and ustekinumab. However, this analysis has some limitations. Therefore, head-to-head comparisons are required to confirm these findings. Physician should take this data in conjunction with other factors such as patients' comorbidities, safety profile of each medication, mode of administration, and patient's preference into account when considering a biologic agent for an individual patient.

#### 5. Kommentare zum Review

- *Kein Einschluss direkter Vergleiche der Medikamente; indirekte Vergleiche beruhen nur auf placebo-kontrollierten Studien; zentrale Annahme der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekten*

	<p><i>Evidenz kann dadurch nicht beurteilt werden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>zentrale Annahme der Ähnlichkeit anhand der Studiencharakteristika untersucht: vergleichbare Baselinecharakteristika der Patienten mit Ausnahme der Vortherapien (vorangegangene TNF Inhibitortherapie in 1 der 2 Ustekinumab- und in der Sekukinumab-Studie mgl.)</i></li> <li>• <i>Placebo (=Brückenkomparator) zwischen den Studien aufgrund der verschiedenen Applikationsschemata der aktiven Medikamente unterschiedlich (Infusion / SC / oral; unterschiedliche Häufigkeit der Anwendung)</i></li> <li>• <i>Outcome beschränkt sich auf ACR20 an Woche 12-24, keine anderen Endpunkte betrachtet</i></li> </ul>
<p><b>Wang J et al., 2016 [25].</b></p> <p>A systematic review on the efficacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis</p>	<p>1. Fragestellung Our study will analyze the applications of randomized and controlled clinical trials of infliximab in the treatment of psoriasis by meta-analysis in order to evaluate the efficacy and safety of infliximab for the treatment of psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Psoriasis Patients  <b>Intervention:</b> infliximab  <b>Komparator:</b> placebo or methotrexate  <b>Endpunkte</b> Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score before and after treatment. The observed Total Efficiency, TE= (cure + markedly effective) /total number of cases £ 100%. The adverse events were also observed during treatment  <b>Suchzeitraum</b> (Aktualität der Recherche): bis 2014  <b>Anzahl eingeschlossene Studien</b> (Gesamt): 13 (davon 5 articles regarding the treatment of psoriasis arthritis (PsA) by infliximab)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Quality analysis was carried out using the method described in Juni10 et al. Four quality evaluation criteria were used for the assessment of randomized controlled trials: 1. Did the trial use the correct randomized method? 2. Is concealment of allocation assessed and is the method correct? 3. Was the blind method used in the trial? 4. Does the trial have withdrawals or dropouts? Does the trial have the intention to treat analysis if follow ups or drop outs occur? If all 4 evaluation criteria are met then there is a low risk of bias.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung  <u>Hinweis:</u> berichtet werden ausschließlich die Ergebnisse zu: 5 articles regarding the treatment of psoriasis arthritis (PsA) by infliximab)  The efficacy of infliximab (5mg/ kg) and placebo in the controlled treatment of psoriasis arthritis (PsA).</p>

	<table border="1"> <tr> <td>A Karanaugh<sup>18</sup></td> <td>Random Double-blinded</td> <td>A</td> <td>100 patients in infliximab 5 mg/kg, placebo</td> <td>24 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo</td> <td>ACR 20 efficiency</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Antoni C<sup>19</sup></td> <td>Random Double-blinded</td> <td>A</td> <td>100 patients in infliximab 5 mg/kg, placebo</td> <td>14 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo</td> <td>ACR 20 efficiency</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Asta Baranauskaitė<sup>20</sup></td> <td>Open-label, Random</td> <td>B</td> <td>100 patients in placebo 51 patients in infliximab+ methotrexate 5 mg/kg, 48 patients in methotrexate</td> <td>16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo</td> <td>ACR 20 efficiency</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Christian E. Antoni<sup>21</sup></td> <td>Random Double-blinded</td> <td>A</td> <td>52 patients in infliximab 5 mg/kg, placebo</td> <td>16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo</td> <td>ACR 20 efficiency</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>LAURAC COATES<sup>22</sup></td> <td>Random Double-blinded</td> <td>A</td> <td>31 patients in infliximab 5 mg/kg, 32 patients in placebo</td> <td>16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo</td> <td>ACR 20 efficiency</td> <td>4</td> </tr> </table>	A Karanaugh <sup>18</sup>	Random Double-blinded	A	100 patients in infliximab 5 mg/kg, placebo	24 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4	Antoni C <sup>19</sup>	Random Double-blinded	A	100 patients in infliximab 5 mg/kg, placebo	14 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4	Asta Baranauskaitė <sup>20</sup>	Open-label, Random	B	100 patients in placebo 51 patients in infliximab+ methotrexate 5 mg/kg, 48 patients in methotrexate	16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	2	Christian E. Antoni <sup>21</sup>	Random Double-blinded	A	52 patients in infliximab 5 mg/kg, placebo	16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4	LAURAC COATES <sup>22</sup>	Random Double-blinded	A	31 patients in infliximab 5 mg/kg, 32 patients in placebo	16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4	
A Karanaugh <sup>18</sup>	Random Double-blinded	A	100 patients in infliximab 5 mg/kg, placebo	24 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4																															
Antoni C <sup>19</sup>	Random Double-blinded	A	100 patients in infliximab 5 mg/kg, placebo	14 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4																															
Asta Baranauskaitė <sup>20</sup>	Open-label, Random	B	100 patients in placebo 51 patients in infliximab+ methotrexate 5 mg/kg, 48 patients in methotrexate	16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	2																															
Christian E. Antoni <sup>21</sup>	Random Double-blinded	A	52 patients in infliximab 5 mg/kg, placebo	16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4																															
LAURAC COATES <sup>22</sup>	Random Double-blinded	A	31 patients in infliximab 5 mg/kg, 32 patients in placebo	16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4																															
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The 5 research studies had clinical homogeneity and statistical homogeneity (<math>\chi^2=8.28</math>, <math>p=0.08</math>).</li> <li>• The results of metaanalysis showed that statistically significant differences in efficacy were found for the infliximab (5 mg/kg) group compared with the control group, which received placebo in treatment of psoriasis arthritis(PsA) [OR8.36, 95% CI (5.63, 12.40)]<sup>18-22</sup> (see Fig. 4).</li> </ul>																																				
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, infliximab treatment is well tolerated and leads to significant associated with symptom relief in psoriasis patients</p>																																				

<p><b>Conway R et al., 2015 [7].</b> Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the relative risk and severity of liver disease among patients treated with methotrexate.</p> <p>2. Methodik <b>Population:</b> Adults with rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis or inflammatory bowel disease <b>Intervention:</b> MTX <b>Komparator:</b> No MTX <b>Endpunkte</b> Liver adverse events  <b>Suchzeitraum</b> (Aktualität der Recherche): April 2014 <b>Anzahl eingeschlossene Studien</b> (Gesamt): 32 including 1 RCT on PsA <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Risk of Bias tool</p> <p>3. Ergebnisdarstellung Qualitätsbewertung: low risk of bias in the included studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 RCT on PsA (Kingsleyetal. [21]): MTX vs placebo (n=221), study duration 24 w</li> <li>• Increased risk of total liver AE with MTX: RR 6.17 (95%CI 1.41-26.9)</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren Our study found an increased risk of elevated transaminases but not liver failure, cirrhosis or death with MTX compared to other agents. We were unable to assess long-term liver toxicity due to the short duration of included clinical trials.</p>
<p><b>Conway R et al., 2015 [6].</b> Methotrexate use und risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the relative risk of pulmonary disease among patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease treated with methotrexate.</p> <p>2. Methodik <b>Population:</b> Adults with rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis or inflammatory bowel disease <b>Intervention:</b> MTX <b>Komparator:</b> No MTX <b>Endpunkte:</b> respiratory adverse events  <b>Suchzeitraum</b> (Aktualität der Recherche): Jan 2014 <b>Anzahl eingeschlossene Studien</b> (Gesamt): 7 RCTs including 1 RCT on PsA <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Risk of Bias tool</p> <p>3. Ergebnisdarstellung Qualitätsbewertung: low risk of bias in the included studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 RCT on PsA: MTX vs placebo (n=221), study duration 24 w:</li> <li>• No increased risk of total adverse respiratory events with MTX (RR 1.27 [95%CI 0.81-2.01])</li> </ul>

	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Findings suggested that there was no increased risk of lung disease in methotrexate treated patients with non-malignant inflammatory diseases. Given the limitations of the study, however, we cannot exclude a small but clinically important risk.</p>																																				
<p><b>Lemos LL et al., 2014 [17].</b></p> <p>Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To provide a comprehensive and up to date review on the efficacy and safety of the anti-TNF drugs adalimumab, etanercept, golimumab and infliximab used in active PsA. Additionally, to present results of observational studies aiming to reveal the results of these anti-TNFs in real life settings.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patients with PsA older than 18 y  <b>Intervention:</b> anti-TNFs  <b>Kontrolle:</b> other anti-TNFs or controls  <b>Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvements of 20, 50 and 70 % in the American College of Rheumatology (ACR) criteria;</li> <li>• PsARC, the EULAR response, PASI70/75, DAS28, HAQ, SF-36, FACIT-F</li> <li>• adverse events</li> </ul> <p><b>Suchzeitraum</b> (Aktualität der Recherche): from inception to 11/08/2013  <b>Anzahl eingeschlossene Studien</b> (Gesamt): 15 , davon 9 RCT, 6 Observationsstudien (davon waren 5 Registerstudien)  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> methodological quality by modified Jadad Score (RCT) /Newcastle Ottawa scale (observational studies); risk of bias by Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Quality of studies based on Jadad sore: 7 RCT high quality, 2 RCT fair quality</p> <p><b>Anti-TNF vs Placebo</b></p> <p>ACR20 response</p> <table border="1" data-bbox="448 1431 1350 1744"> <thead> <tr> <th>Comparison</th> <th>Number of studies</th> <th>Risk Ratio (95% CI)</th> <th>I<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adalimumab vs Placebo</td> <td>2 (n=413)</td> <td>3.42 (2.08; 5.63)</td> <td>38%</td> </tr> <tr> <td>Etanercept vs Placebo</td> <td>2 (n=265)</td> <td>4.15 (2.71; 6.36)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Golimumab vs Placebo</td> <td>1 (n=259)</td> <td>4.20 (2.51; 7.03)</td> <td>n.a</td> </tr> <tr> <td>Infliximab vs Placebo</td> <td>3 (n=403)</td> <td>3.50 (0.76;16.13)</td> <td>96%</td> </tr> </tbody> </table> <p>ACR50 response</p> <table border="1" data-bbox="448 1805 1350 2024"> <thead> <tr> <th>Comparison</th> <th>Number of studies</th> <th>Risk Ratio (95% CI)</th> <th>I<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adalimumab vs Placebo</td> <td>2 (n=413)</td> <td>10.02 (4.71; 21.28)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Etanercept vs Placebo</td> <td>2 (n=265)</td> <td>9.12 (4.06; 20.49)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Golimumab vs</td> <td>1 (n=259)</td> <td>6.81 (2.79; 16.62)</td> <td>n.a.</td> </tr> </tbody> </table>	Comparison	Number of studies	Risk Ratio (95% CI)	I <sup>2</sup>	Adalimumab vs Placebo	2 (n=413)	3.42 (2.08; 5.63)	38%	Etanercept vs Placebo	2 (n=265)	4.15 (2.71; 6.36)	0%	Golimumab vs Placebo	1 (n=259)	4.20 (2.51; 7.03)	n.a	Infliximab vs Placebo	3 (n=403)	3.50 (0.76;16.13)	96%	Comparison	Number of studies	Risk Ratio (95% CI)	I <sup>2</sup>	Adalimumab vs Placebo	2 (n=413)	10.02 (4.71; 21.28)	0%	Etanercept vs Placebo	2 (n=265)	9.12 (4.06; 20.49)	0%	Golimumab vs	1 (n=259)	6.81 (2.79; 16.62)	n.a.
Comparison	Number of studies	Risk Ratio (95% CI)	I <sup>2</sup>																																		
Adalimumab vs Placebo	2 (n=413)	3.42 (2.08; 5.63)	38%																																		
Etanercept vs Placebo	2 (n=265)	4.15 (2.71; 6.36)	0%																																		
Golimumab vs Placebo	1 (n=259)	4.20 (2.51; 7.03)	n.a																																		
Infliximab vs Placebo	3 (n=403)	3.50 (0.76;16.13)	96%																																		
Comparison	Number of studies	Risk Ratio (95% CI)	I <sup>2</sup>																																		
Adalimumab vs Placebo	2 (n=413)	10.02 (4.71; 21.28)	0%																																		
Etanercept vs Placebo	2 (n=265)	9.12 (4.06; 20.49)	0%																																		
Golimumab vs	1 (n=259)	6.81 (2.79; 16.62)	n.a.																																		

	<table border="1"> <tr> <td>Placebo</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Infliximab vs Placebo</td> <td>3 (n=414)</td> <td>8.24 (0.85; 79.73)</td> <td>91%</td> </tr> </table> <p>ACR70 response</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Comparison</th> <th>Number of studies</th> <th>Risk Ratio (95% CI)</th> <th>I<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adalimumab vs Placebo</td> <td>2 (n=413)</td> <td>4.81(0.69; 33.42)</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>Etanercept vs Placebo</td> <td>2 (n=265)</td> <td>14.75 (1.97;110.51)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Golimumab vs Placebo</td> <td>1 (n=259)</td> <td>3.48 (0.77; 15.80)</td> <td>n.a.</td> </tr> <tr> <td>Infliximab vs Placebo</td> <td>3 (n=414)</td> <td>7.93 (1.24; 50.57)</td> <td>71%</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Direct comparison</b> (1 RCT, n=100): ACR20</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab vs infliximab: RR 0.92 (95%CI 0.69;1.23)</li> <li>• Etanercept vs infliximab: RR 0.94 (95%CI 0.71;1.25)</li> <li>• Adalimumab vs etanercept: RR 0.98 (95%CI 0.73; 1.32)</li> </ul> <p>→ no stat. sign. difference</p> <p><b>Safety</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• no difference between anti-TNF and control in the occurrence of AEs and SAEs; analysis of AEs had substantial heterogeneity.</li> <li>• Treatment discontinuation due to AEs was not different between anti-TNF and control groups, except for the subgroup of patients who used infliximab.</li> </ul> <p>Subgroup analysis: Use of methotrexate In most of the included studies, the concomitant use of MTX by patients in the anti-TNF group provided no additional benefit.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren It was not possible to draw conclusions of efficacy differences between anti-TNF agents since the few studies comparing biologicals with each other were included, and in addition, these studies were not designed for such a purpose. All the same, the results suggest that there are no differences among the anti-TNF drugs and other factors should be taken into account in the choice of medication, such as costs and patient convenience, since these drugs have different dosing and schemes regimens and different routes of administration.</p>	Placebo				Infliximab vs Placebo	3 (n=414)	8.24 (0.85; 79.73)	91%	Comparison	Number of studies	Risk Ratio (95% CI)	I <sup>2</sup>	Adalimumab vs Placebo	2 (n=413)	4.81(0.69; 33.42)	10%	Etanercept vs Placebo	2 (n=265)	14.75 (1.97;110.51)	0%	Golimumab vs Placebo	1 (n=259)	3.48 (0.77; 15.80)	n.a.	Infliximab vs Placebo	3 (n=414)	7.93 (1.24; 50.57)	71%
Placebo																													
Infliximab vs Placebo	3 (n=414)	8.24 (0.85; 79.73)	91%																										
Comparison	Number of studies	Risk Ratio (95% CI)	I <sup>2</sup>																										
Adalimumab vs Placebo	2 (n=413)	4.81(0.69; 33.42)	10%																										
Etanercept vs Placebo	2 (n=265)	14.75 (1.97;110.51)	0%																										
Golimumab vs Placebo	1 (n=259)	3.48 (0.77; 15.80)	n.a.																										
Infliximab vs Placebo	3 (n=414)	7.93 (1.24; 50.57)	71%																										
<p><b>Coates LC et al., 2014 [4].</b> Systematic Review of Treatments for Psoriatic Arthritis: 2014 Update for the GRAPPA</p> <p>Summary based</p>	<p>1. Fragestellung To performed a systematic review of current literature on the efficacy of different therapies, management, and therapeutic strategies for PsA, in order to provide information for the development of the new GRAPPA treatment recommendations.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> patients with PsA <b>Intervention:</b> all therapies used in PsA: NSAID, DMARDs; biologics <b>Komparator:</b> Included interventions <b>Endpunkte:</b> Efficacy (e.g. ACR response, measures of enthesitis, dactylitis) safety</p>																												

<p>on:</p> <p><b>Acosta Felquer ML et al., 2014 [1].</b></p> <p><b>Orbai AM et al., 2014 [20].</b></p> <p><b>Rose S et al., 2014 [22].</b></p>	<p><b>Suchzeitraum</b> (Aktualität der Recherche): up to February 2013/ March 2014</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> k.A. Grading of the body evidence using GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung: <b>Summary</b></p> <p><b><i>Peripheral arthritis (Acosta Felquer et al 2014).</i></b></p> <p>Although nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) have been commonly prescribed for peripheral arthritis, little new evidence supporting efficacy could be documented. However, new data were reported on traditional use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD), specifically methotrexate (MTX), where results from 2 RCT suggested its potential efficacy. Limited data from observational and open-label studies provide additional lower-level evidence for the efficacy of MTX, leflunomide, and cyclosporine in PsA.</p> <p>Higher levels of evidence support the use of anti-tumor necrosis factor (TNF) agents in PsA. Statistically significant improvements in measures of joint disease were demonstrated with etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, and certolizumab pegol compared with placebo, although effect sizes were not always available. Other biological DMARD, specifically ustekinumab, abatacept, brodalumab, and secukinumab, also demonstrated statistically significant improvements compared to placebo.</p> <p>Apremilast, a small molecule that specifically inhibits phosphodiesterase 4, was superior to placebo in a series of 4 Phase III studies. Results with combination therapies were also reported, particularly MTX in combination with anti-TNF therapies and other biologics in trials without placebo controls.</p> <p>(siehe Tab.)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Table 1. Effect size and number needed to treat (NNT) in controlled trials in patients with psoriatic arthritis.

	MTX <sup>9</sup>	CSA <sup>19</sup>	LFN <sup>17</sup>	ADA <sup>28</sup>	ADA <sup>23</sup>	ADA <sup>29</sup>	ETA <sup>20</sup>	INF <sup>31</sup>	INF <sup>30</sup>	GOL <sup>34</sup>	CZP <sup>37</sup>	UST <sup>39</sup>	ABAI <sup>39</sup>	Apr- milast <sup>52</sup>
				ADEPT				IMPACT	IMPACT					
Patients (n) on treatment/ control	16/19	38/34	95/91	51/49	151/162	58/55	101/104	52/52	100/100	146/113	138/136	76/70	40/42	67/68
Mean dose	10 mg/ wIM	2.5-4 mg/kg/d	20 mg /d	40 mg eow	40 mg eow	40 mg eow	25 mg biw	5 mg/kg	5 mg/kg	50 mg/mo	200 q2w	90 mg qw	10 mg/kg	20 mg bid, 40 mg qd
Comparator	NSAID	PBO	PBO	PBO	PBO	CSA	PBO	PBO						
Followup, weeks	24	48	24	12	24	48	24	16	24	24	24	12	24	12
Tender joint score, ES	0.22		0.17											
Swollen joint score, ES														
Pain, VAS; ES	-0.15	0.26	0.64	0.94	0.67			1.74	1.96					
HAQ; ES		-0.18	0.29	0.49	0.67			0.87	1.17	0.65		0.65		
Tender joint count, 0-78; ES			0.25					1.14	1.14					
Swollen joint count, 0-76; ES	0.33	0.13	0.3	5	3		3	2	3	3	3	4	4	4 bid
ACR20, NNT														5 qd
PsARC, NNT			4			10								
Primary endpoint	Tender Joint Index (Ritchie)	PsARC	PsARC											
		4	4	4	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		wk 12	wk 12	wk 12	wk 12	12 mo	12 mo							
		and x-ray	and x-ray	and x-ray	and x-ray					and vdH-S	and	and	and	and
										wk 24	x-ray			

MTX: methotrexate; CSA: cyclosporine; LFN: leflunomide; ADA: adalimumab; ETA: etanercept; INF: infliximab; GOL: golimumab; CZP: certolizumab pegol; UST: ustekinumab; ABAI: abatacept; ES: effect size; NNT: number needed to treat; ACR20: American College of Rheumatology 20% response; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; VAS: visual analog scale; vdH-S Sharp/van der Heijde score; eow: every other week; biw: twice weekly; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; bid: twice/daily; qd: once daily.

**Axial disease (Nash et al. 2014)**

Scant data are available on traditional therapies for axial disease in PsA (e.g., NSAID, MTX, etc.), but limited new data are available for targeted biologics and novel agents. Although improvement in axial disease is not often specified as an endpoint, significant benefits have been noted in RCT of anti-TNF therapies in AS, psoriasis, and PsA, particularly regarding disease activity, range of motion, physical function, and quality of life, both as monotherapy and in combination with other DMARD. Other biologics (e.g., ustekinumab, brodalumab) have reported some success in axial PsA in small open-label studies.

**Enthesitis (Orbai et al 2014): 12 studies**

Effectiveness of Various Agents for Enthesitis in PsA (level of evidence).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effective (1b): Infliximab; golimumab; certolizumab; ustekinumab; apremilast (30 mg twice daily).</li> <li>• Not effective (1b): Sulfasalazine (2 g daily).</li> <li>• Not adequately studied: Adalimumab; other disease-modifying antirheumatic drugs (including methotrexate); nonsteroidal antiinflammatory drugs; physiotherapy.</li> </ul> <p><b><i>Dactylitis (Rose, et al 2014): 29 studies</i></b></p> <p>Traditionally, NSAID, local corticosteroid injections, and DMARD have been used to treat dactylitis. In this review, the authors found large variabilities in study designs, outcome measures, and availability of primary data. However, significant improvements in dactylitis were observed with the use of ustekinumab, certolizumab, and infliximab. One etanercept study demonstrated improvement in dactylitis scores, but a placebo-controlled trial is required that targets dactylitis as an endpoint. The role of anakinra remains uncertain.</p>
	<p>4. Fazit/Anmerkungen der Autoren Treatment recommendations from GRAPPA will follow, based on this systematic assessment of the literature.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bewertung der internen Validität (Risk of Bias) der Primärstudien unklar Aktualisierte GRAPPA-Leitlinie: Siehe Coates et al. 2016 [3]</i></li> </ul>

## Leitlinien

<p><b>Gossec L et al., 2016 [13].</b></p> <p><b>EULAR</b></p> <p>European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update.</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>Since the publication of the European League Against Rheumatism recommendations for the pharmacological treatment of psoriatic arthritis (PsA) in 2012, new evidence and new therapeutic agents have emerged. The objective was to update these recommendations.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Update der LL-Version 2012</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Evidence- und consens-based process</li> <li>– Task Force: 34 persons from 14 European countries: 27 rheumatologists, 3 people affected with PsA, 2 health professionals, 1 dermatologist and 1 rheumatologist)</li> <li>– Systemtic literature search,,: 2010 -06/2014 + 01/2015 siehe Ramiro et al. 2016 [21]), Suchzeitraum vor 2010 (LL-Version 2012): Ash et al. 2012 [2])</li> <li>– Each recommendation from 2012 as well as those that were newly developed based on the SR were discussed in detail and, where necessary, modified until acceptable to the Task Force; at each step, a 67% majority was required for approval or rejection of a particular recommendation. If a clear-cut approval or rejection was not obtained, the wording was amended until it met the predetermined level of approval</li> <li>– The Task Force members were provided with the category of evidence and grade of recommendation for each item.</li> <li>– After the final meeting, an anonymised email-based voting on the level of agreement was performed, using a 0–10 scale with a vote of 0 meaning total disagreement with a particular recommendation and 10 meaning total agreement with it. The means and SDs of scores from the whole group were calculated</li> </ul> <p>LoE: Oxford Levels of Evidence</p> <p>GoR: verwendetes System nicht beschrieben, Empfehlungen wurden mit A bis C klassifiziert</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <p>Keine eindeutige Zuordnung der zugrundeliegenden Evidenz zu den Empfehlungen</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p><i>Abbreviation: bDMARD biological DMARD; cs DMARD conventional synthetic DMARD, such as MTX, sulfasaline or leflunomide</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Treatment should be aimed at reaching the target of remission or, alternatively, minimal/low disease activity, by regular monitoring and appropriate adjustment of therapy (1b; A)</li> <li>2. In patients with PsA, NSAIDs may be used to relieve musculoskeletal signs and symptoms (1b; A)</li> <li>3. In patients with peripheral arthritis, particularly in those with many swollen joints, structural damage in the presence of inflammation, high ESR/CRP and/or clinically relevant extra-articular manifestations<sup>a</sup>, csDMARDs should be considered<sup>b</sup> at an early stage<sup>a</sup> with methotrexate preferred in those with relevant skin involvement<sup>b</sup> (a: 3; B/ b:1b; B)</li> <li>4. Local injections of glucocorticoids should be considered as adjunctive</li> </ol>

therapy in PsA<sup>a</sup>; systemic glucocorticoids may be used with caution at the lowest effective dose<sup>b</sup> (a: 3b; C/ b: 4; C)

5. In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, therapy with a bDMARD, usually a TNF inhibitor, should be commenced. (1b; B)

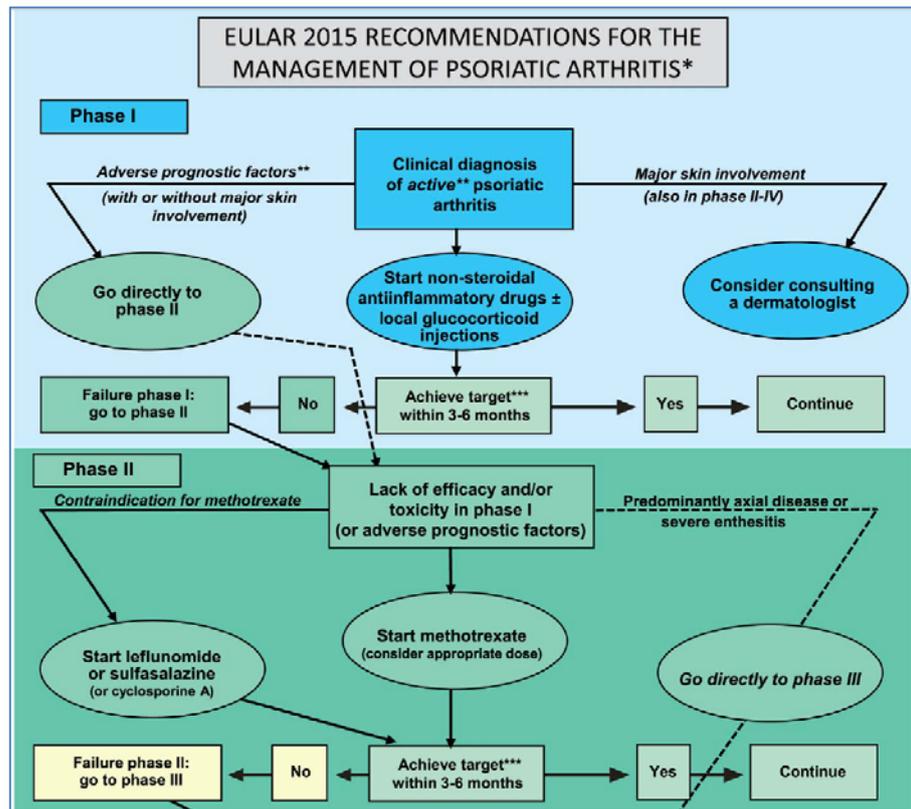
6. In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom TNF inhibitors are not appropriate, bDMARD targeting IL12/23 or IL 17 pathways may be considered. (1b; B)

7. In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom bDMARDs are not appropriate, a targeted synthetic DMARD such as a PDE4-inhibitor may be considered. (1b; B)

8. In patients with active enthesitis and/or dactylitis and insufficient response to NSAIDs or local glucocorticoid injections, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor. (1b; B)

9. In patients with predominantly axial disease that is active and has insufficient response to NSAIDs, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor. (1b; B)

10. In patients who fail to respond adequately to a bDMARD, switching to another bDMARD should be considered, including switching between TNF inhibitors. (1b; B)



	<p><b>Phase III</b></p> <p>Arthritis with adverse prognostic factors** → Lack of efficacy and/or toxicity in phase II</p> <p>Arthritis without adverse prognostic factors** → Start a second synthetic DMARD: Leflunomide, Sulfasalazine, MTX, or Cyclosporine A (or combination therapy)</p> <p>Predominant axial disease or enthesitis → Start a biological agent - usually a TNF-inhibitor, but if this is contraindicated, an IL-12/23- or IL-17-inhibitor§ may be used, in special cases§§ also a tsDMARD (±csDMARD)</p> <p>Achieve target*** within 3-6 months → No → Start a biological agent... / Yes → Continue</p> <p>Failure phase III: go to phase IV → Lack of efficacy and/or toxicity in phase III → Change treatment: Switch to another TNF-inhibitor or another mode of action or a tsDMARD (± csDMARD)</p> <p>Achieve target*** within 3-6 months → No → Change treatment... / Yes → Continue</p> <p><small>* Because of the variable nature of the disease, not all situations can be covered by this figure; therefore it is important to consult the full text; dotted lines refer to situations where delisting a phase is recommended.  ** Active disease: 1 or more tender and inflamed joints; tender enthesitis point, dactylitic digit, and/or inflammatory back pain; adverse prognostic factors: ≥5 active joints; radiographic damage; elevated acute phase reactants; extraarticular manifestations, especially dactylitis.  ***The treatment target is clinical remission or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; clinical remission is the absence of signs and symptoms.  §For patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom TNF inhibitors are not appropriate. With predominant spinal involvement, active enthesitis and/or dactylitis no csDMARD needed - use a bDMARD with preference for a TNFi.  §§For peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom bDMARDs are not appropriate.</small></p>
<p><b>Coates LC et al., 2016 [3].</b></p> <p><b>GRAPPA</b></p> <p>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis</p>	<p><b>Fragestellung/Zielsetzung</b></p> <p>To update the 2009 Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) treatment recommendations for the spectrum of manifestations affecting patients with psoriatic arthritis (PsA).</p> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• systematic literature review of the PsA treatment literature was conducted: Coates et al., 2014 [4]; further literature update and review of abstracts presented at the annual meetings of the American College of Rheumatology (November 2014) and the American Academy of Dermatology (March 2015).</li> <li>• the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach was applied</li> <li>• GRAPPA rheumatologists, dermatologists, and PsA patients drafted recommendations</li> <li>• recommendations were critically reviewed and edited via in-person discussion and online survey.</li> </ul> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der internen Validität der Einzelstudien unklar</li> <li>• Konsensprozess unklar</li> <li>• Z.T. keine eindeutige Zuordnung der zugrundeliegenden Evidenz zu den Empfehlungen</li> </ul>

## Empfehlungen

**Table 2.** Summary of GRADE recommendations for PsA therapies, by disease domain\*

Indication	Recommended (strong)	Recommended (conditional)	Not recommended (strong)	No recommendations due to lack of evidence
Peripheral arthritis, DMARD-naive	DMARDs (MTX, SSZ, LEF), TNFi, IL-12/23i, PDE-4i	NSAIDs, oral CS, IA CS, PDE-4i		IL-12/23i, IL-17i
Peripheral arthritis, inadequate response to DMARDs	TNFi	NSAIDs, oral CS, IA CS, IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i		
Peripheral arthritis, inadequate response to biologic treatment	TNFi	NSAIDs, oral CS, IA CS, IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i		
Axial PsA, biologic-naive†	NSAIDs, physiotherapy, simple analgesia, TNFi	IL-17i; SI joint CS injections, bisphosphonates, [IL-12/23i]	DMARDs, IL-6i, CD20i	
Axial PsA, inadequate response to biologic treatment†	Physiotherapy, simple analgesia	NSAIDs, TNFi, IL-12/23i, IL-17i		
Enthesitis	TNFi, IL-12/23i	NSAIDs, physiotherapy, CS injections (with extreme caution since injecting CS in weight-bearing enthesal sites can lead to rupture of entheses), PDE-4i, IL-17i		DMARDs
Dactylitis	TNFi (infliximab, adalimumab, golimumab, CZP)	CS injections, DMARDs (MTX, SSZ, LEF), TNFi (etan.), IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i		
Psoriasis (plaque)	Topical therapies, phototherapy, DMARDs (MTX, LEF, CSA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i			
Nail psoriasis	TNFi, IL-12/23i	Topical therapies, procedural therapies, DMARDs (CSA, LEF, acitretin, MTX), IL-17i, PDE-4i		

\* Italicized text signifies conditional recommendations for drugs without current regulatory approvals or for which recommendations are based on data published in abstract form only; italicized text in brackets signifies conditional recommendations based only on data from a small open-label proof-of-concept trial, published in abstract form only. GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; PsA = psoriatic arthritis; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; MTX = methotrexate; SSZ = sulfasalazine; LEF = leflunomide; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; CS = corticosteroids; IA = intraarticular; PDE-4i = phosphodiesterase 4 inhibitor (apremilast); IL-12/23i = interleukin-12/23 inhibitor; SI = sacroiliac; CZP = certolizumab pegol; etan. = etanercept; CSA = cyclosporin A. † Based on ankylosing spondylitis literature.

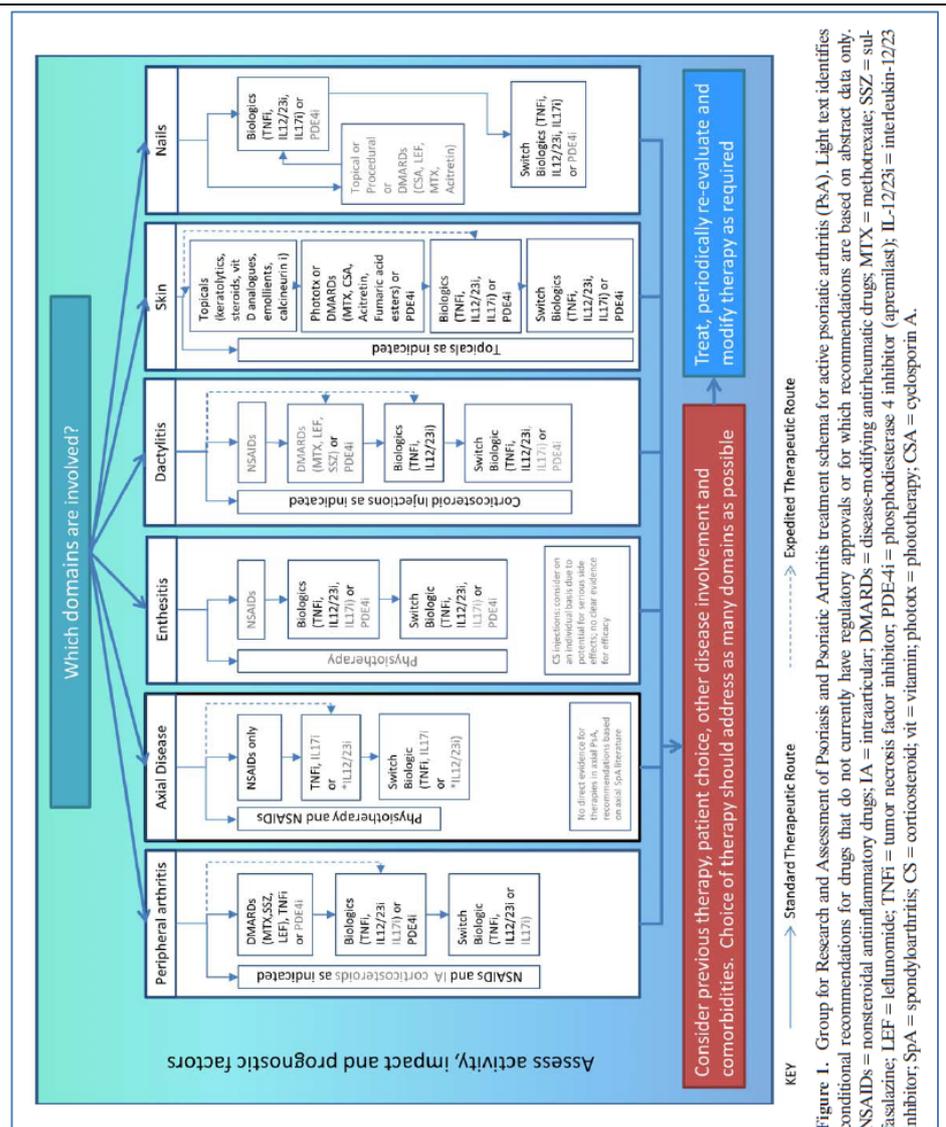


Figure 1. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis treatment schema for active psoriatic arthritis (PsA). Light text identifies conditional recommendations for drugs that do not currently have regulatory approvals or for which recommendations are based on abstract data only. NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; IA = intraarticular; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; MTX = methotrexate; SSZ = sulfasalazine; LEF = leflunomide; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; PDE4-i = phosphodiesterase 4 inhibitor (apremilast); IL-12/23 = interleukin-12/23 inhibitor; SpA = spondyloarthritis; CS = corticosteroid; vit = vitamin; phototox = phototherapy; CSA = cyclosporin A.

### Peripheral Arthritis

- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are conditionally recommended for use in peripheral arthritis to improve symptoms of the disease, but with caution due to their potential adverse effects.
- Corticosteroids are conditionally recommended for peripheral arthritis, to be administered either systemically or intraarticularly, at the smallest dosages required for efficacy (usually 7.5 mg/day) and for short periods, to minimize adverse effects, including psoriasis flare, after withdrawal of the treatment.
- In **DMARD-naive patients**, both DMARDs (MTX, leflunomide, and SSZ; cyclosporine is not recommended due to scant evidence of its efficacy and its toxicity profile) and TNFi are strongly recommended for treatment.
- In many instances, DMARDs may be used first, but consideration should be given to early escalation of therapy, particularly in patients with poor prognostic factors (e.g., increased levels of inflammatory markers, high counts of joints with active disease). Despite the lack of evidence from randomized controlled trials (RCTs), DMARDs are recommended based on data from observational studies, their low costs and universal access, and the lack of evidence that a short time delay in the introduction of more effective therapies would impact long-term function and quality of life.

- no definitive evidence to date on the benefit of concomitant DMARDs with biologic therapies. In the TNFi RCTs, similar efficacy results were commonly seen with or without MTX. However, registry data suggest that effect of the monoclonal antibodies, particularly infliximab, persists longer with concomitant DMARD treatment.
- no definitive evidence to date on the benefit of concomitant DMARDs with biologic therapies. In the TNFi RCTs, similar efficacy results were commonly seen with or without MTX. However, registry data suggest that effect of the monoclonal antibodies, particularly infliximab, persists longer with concomitant DMARD treatment (13).

(13) Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2014;41:2277–85.

#### Axial disease.

- The treatment recommendations for axial disease are derived from diagnostic criteria, screening, monitoring, and response to therapy in ankylosing spondylitis (AS) since these data are not available for axial PsA. For patients with axial symptoms that have not responded to NSAIDs, physiotherapy, and sacroiliac joint injections (when appropriate), initiation of TNFi is recommended;
- DMARDs are not effective for treatment of diseases in this domain. There is no available evidence on the efficacy of SSZ in axial disease within AS or PsA (29). NSAIDs are conditionally recommended, usually as an adjunct to further therapy, for patients with an inadequate response to TNFi.
- Formal published data on switching agents for axial disease are not available but observational data support switching as in the other domains, leading to a conditional recommendation in the case of inadequate response to TNFi treatment. Clinical trial data showing efficacy of secukinumab (phase III trial) (30) and ustekinumab (openlabel proof-of-concept trial with 20 patients) (31) in AS have been published, but these agents are currently not approved for AS or axial PsA.

29. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD004800.

30. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1705–13.

31. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al, on behalf of the PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780–9.

#### Enthesitis.

- NSAIDs are the first-line agents for treatment of enthesitis, based on expert opinion; however data from RCTs are lacking (32). Physiotherapy is also often prescribed, although formal studies of efficacy have not been published. In one study with defined enthesitis end points and placebo controls, SSZ was not effective (33), and no published data support the efficacy of other DMARDs in placebo-controlled studies (15,32). There is high-quality evidence of the effectiveness of TNFi and ustekinumab (15). Data on the efficacy of PDE-4i (34) and secukinumab (35) for enthesitis in PsA are published in abstract form only. Formal data on treatment switching are not available.

15. Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, Siebert S, Savage LJ, Aydin SZ, et al, the GRAPPA Enthesitis Working Group. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2290–4.

32. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis*

Rheum 2013;43:325–34.

33. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013–20.

35. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A

#### Dactylitis.

- In contrast to enthesitis, DMARDs were recommended as first-line treatment of dactylitis, based on limited studies for this indication. Corticosteroid injections should also be considered, although no formal studies of this intervention have been published.
- There are efficacy data for biologic agents (TNFi or ustekinumab), but data on treatment switching are not available. Published abstracts show efficacy of both PDE-4i (34) and secukinumab (35) in dactylitis, but again, data on switching agents are not available.

34. Gladman DD, Mease PJ, Kavanaugh A, Adebajo AO, Gomez-Reino JJ, Wollenhaupt J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvements in enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: pooled results from three phase 3, randomized, controlled trials [abstract]. *Arthritis Rheum* 2013;65 Suppl:S347.

35. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A

#### Skin disease

- Topical agents are generally the first-line treatment of psoriasis, particularly milder disease, followed by phototherapy and DMARDs. Treatment may be initiated with topical agents in combination with phototherapy or DMARDs in patients with widespread disease. For patients who do not respond to these therapies, biologic agents are recommended. Biologic agents may be first-line therapy, with or without topical treatments and DMARDs, in certain patients. Switching from one DMARD to another, from a DMARD to a biologic treatment, or from one biologic treatment to another can be done.

#### Nail disease.

- Recommendations for the treatment of nail disease in PsA rely on data from studies in skin psoriasis; there are relatively few studies, some of which had methodologic issues affecting their interpretation (11,18). The best data were obtained in studies of biologic agents, particularly TNFi, and these agents would certainly be recommended for PsA patients with moderate-to-severe nail involvement. High-quality data on alternative biologic treatments, including ustekinumab and IL-17 inhibitors, have also been published (36,37), and these agents could be considered alternative biologic therapies to TNFi.
- Efficacy of PDE-4i in the treatment of nail disease in psoriasis has been reported in multiple abstracts describing RCTs (38,39), but no published article was available at the time of the literature review.

11. Cassell S, Kavanaugh AF. Therapies for psoriatic nail disease: a systematic review. *J Rheumatol* 2006;33:1452–6.

18. Armstrong AW, Tuong W, Love TJ, Carneiro S, Grynszpan R, Lee SS, et al. Treatments for nail psoriasis: a systematic review by the GRAPPA Nail Psoriasis Work Group. *J Rheumatol* 2014; 41:2306–14.

36. Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, et al. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol* 2014;170:398–407.

37. Paul C, Reich K, Gottlieb AB, Mrowietz U, Philipp S, Nakayama J, et al. Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1670–5.

38. Gooderham M, Crowley J, Wasel N, Weisman J, Tyrings S, Hu CC, et al. Apremilast, an oral

	<p>phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with nail, scalp and palmoplantar psoriasis: 52-week results from the ESTEEM 2 study [abstract]. J Invest Dermatol 2015;135:S31.</p> <p>39. Crowley J, Gooderham M, Wasel N, Weisman J, Tying S, Hu CC, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with nail, scalp and palmoplantar psoriasis: 52-week results from the ESTEEM 2 study [abstract]. J Am Acad Dermatol 2015;72:AB226.</p>
<p><b>Coates LC et al., 2013 [5].</b> The 2012 BSR and BHRP guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics</p>	<p>Guideline of British Society for Rheumatology (BSR) and British Health Professionals in Rheumatology (BHRP)</p> <p>Fragestellung: The guidelines cover adult patients with PsA affecting all domains of psoriatic disease. They provide a stepwise management plan giving clear advice on treatment, including inclusion/exclusion criteria for treatment, monitoring requirements and how to quantify response to biologics. They provide evidence-based advice for the use of anti-TNF therapies in difficult situations, including pregnancy and significant comorbidities. A review on the use of conventional DMARDs prior to the use of anti-TNF therapies was not undertaken.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– developed by a multidisciplinary working party set up by the British Society for Rheumatology (BSR), including rheumatologists, a dermatologist, specialist nurses and a patient representative.</li> <li>– Col fully declared</li> <li>– systematic literature search, including electronic bibliographic databases (Medline and Embase) and systematic review databases (Cochrane) up to 1 July 2011.</li> <li>– Consensus agreement: Following evaluation of the literature, draft guidelines were developed by the working party for presentation at the BSR Annual Meeting in 2011 and 2012. Comments from the wider rheumatology community were invited via the BSR website and were incorporated into later drafts. Final draft guidelines were circulated to all members of the working party for a vote on levels of agreement with each recommendation. Voting was performed anonymously, with possible levels of agreement ranging from 0 (total disagreement) to 10 (total agreement). Results of this vote are included with each specific recommendation.</li> </ul> <p><b>LoE:</b> The literature was reviewed and the quality of evidence was graded by the working party according to the Royal College of Physicians' Concise Guidance to Good Practice.</p> <p><b>GoR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) Grade A: meta-analysis of RCTs or an RCT.</li> <li>(ii) Grade B: controlled trial or quasi-experimental study or descriptive study.</li> <li>(iii) Grade C: expert committee recommendation.</li> </ul> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <p>Keine eindeutige Zuordnung der zugrundeliegenden Evidenz zu den</p>

	<p>Empfehlungen</p> <p>Empfehlungen</p> <p><u>Peripheral arthritis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-TNF therapy should be considered for those patients with active arthritis (defined as at least three tender and three swollen joints) who have failed treatment with at least two conventional DMARDs*. Anti-TNF therapy may be considered for patients who have failed only one DMARD especially where there is evidence of adverse prognostic factors**. (LoE: Grade A)</li> <li>• All of the licensed anti-TNF therapies are recommended for use in patients eligible for treatment and choice of therapy should be left to the treating physician after considering concomitant medical problems, patients preference and cost effectiveness. For patients requiring rapid control of skin psoriasis an anti-TNF monoclonal antibody is preferred in accordance with the British Association of Dermatology (BAD) guidelines. (LoE: Grade A).</li> <li>• Anti-TNF therapies should be continued in patients who have responded after 3 months of treatment. In the case of non-responders, consideration should be given to a further 12 weeks of therapy if there has been a partial response and then continuing therapy if there has been a full response compared with baseline (LOE: Grade B).</li> <li>• Anti-TNF therapies should be considered in patients with severe persistent oligoarthritis (fewer than three tender/swollen joints), which has a major demonstrable influence on well-being and who have failed treatment with at least two conventional DMARDs and appropriate intra-articular therapy (LOE: Grade C).</li> </ul> <p><i>* An adequate therapeutic trial is defined either as failure to tolerate a DMARD or active disease despite treatment of at least 12 weeks at target therapeutic dose of a conventional DMARD e.g. leflunomide, methotrexate, sulfasalazine, ciclosporin</i></p> <p><i>** adverse prognostic factors defined as 5 or more swollen joints with elevated C-reactive protein (CRP) persisting for more than three months, and/or structural joint damage due to disease, and/or previous use of systemic corticosteroids.</i></p> <p><u>Axial disease</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-TNF therapy should be considered for those patients with active axial PsA according to the 2010 update of the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)/ European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of AS (LOE: Grade A)</li> </ul> <p><u>Safety—infections</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-TNF therapy should not be initiated or continued in the presence of serious active infection, but can be recommenced once the infection</li> </ul>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

has resolved clinically (LOE: Grade B).

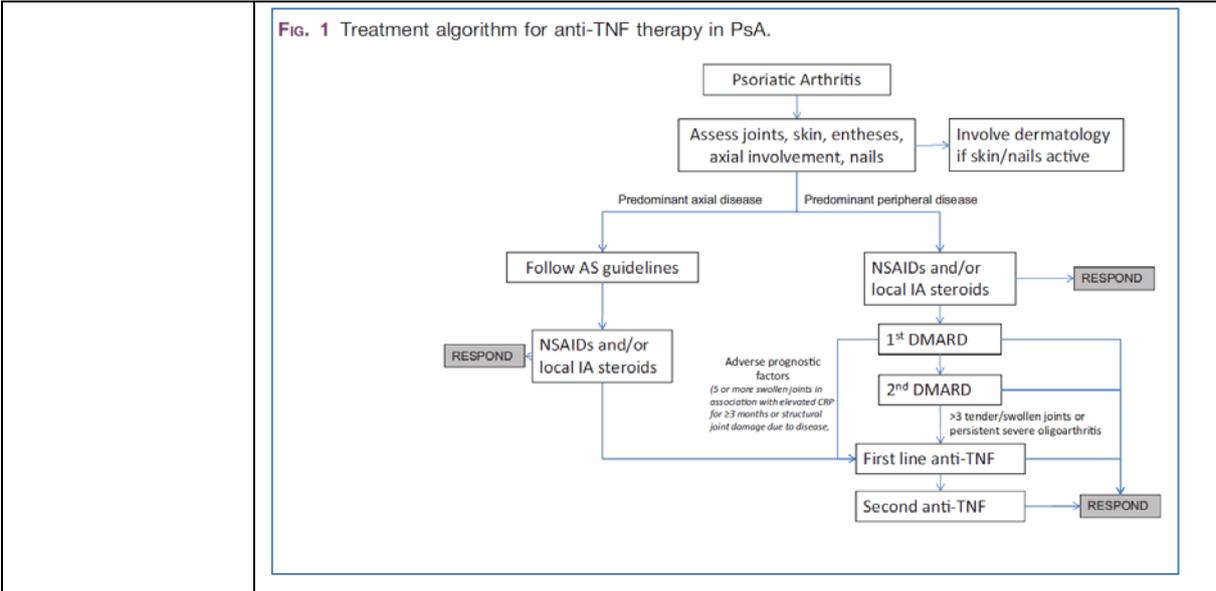
- Anti-TNF therapy should be used with caution in patients at high infection risk after discussing the relative risks and benefits (LOE: Grade C).
- Patients on anti-TNF therapy should be informed of appropriate food hygiene. Patients should also be advised to avoid eating foods that contain unpasteurized milk, uncooked eggs or raw meat (LOE: Grade C).
- There should be a high index of suspicion for the possibility of atypical or opportunistic infections and treatment should be stopped and advice sought in suspected cases (LOE: Grade B).

#### Safety—tuberculosis

- Prior to starting treatment with anti-TNF therapy, all patients should be screened for mycobacterial infection in accordance with the latest national guidelines. Active mycobacterial infection should be adequately treated before anti-TNF therapy is started. Prior to starting anti-TNF therapy, prophylactic anti-tuberculosis
- (TB) therapy (as directed by the latest national guidelines) should be given to patients with evidence of potential latent disease (LOE: Grade B).
- Physicians should be vigilant for the development of mycobacterial infections throughout treatment with anti-TNF and for at least 6 months after discontinuation (LOE: Grade C).
- If patients develop evidence of mycobacterial infection while on anti-TNF therapy, they should receive a full course of anti-mycobacterial chemotherapy— the anti-TNF therapy may be continued during this time if clinically indicated (LOE: Grade C).

#### Safety—HIV and hepatitis

- Patients at risk should be screened for HIV, HBV and HCV prior to anti-TNF therapy (LOE: Grade C).
- HIV or HCV infection should not preclude treatment with anti-TNF therapy, although treatment should only be commenced in those with well-controlled disease and with appropriate monitoring under the care of a hepatologist or HIV specialist (LOE: Grade B).
- Anti-TNF therapy in those with chronic HBV should be approached with caution given the potential risk of reactivation and fulminant hepatitis. Anti-TNF therapy should only be commenced in those with well-controlled disease, with appropriate antiviral treatment and regular monitoring in collaboration with a hepatologist. Consideration should be given to vaccinating those at risk of HBV prior to treatment (LOE: Grade C).



**Wendling D et al., 2014 [26].**  
 Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis

Guidelines of the French Society for Rheumatology (SFR):  
 Development of practice guidelines for spondyloarthritis spondyloarthritis (including psoriatic arthritis)

- Methodik**
- Grundlage der LL
- Update and French adaptation of existing recommendations issued by the ASAS/EULAR and ASAS (Assessment in Spondyloarthritis International Society)
  - Funding: SFR participated in organizing the task force meeting and contributed to the publication and translation costs
  - Systematic literature review:
    - o Search in Medline, Cochrane, Embase: Jan 2010 – Jun 2013; manual search in conference proceedings
    - o level of evidence of each publication was assessed
  - Presentation of the literature review data, discussion among experts, and development of the practice guidelines during conference of interdisciplinary expert group

**LoE/ GoR**

The strength of the practice guidelines (based on the level of evidence) and the level of agreement among experts (rated from 0 [strongly disagrees] to 10 [strongly agrees]) are given for each practice guideline. Strength was graded according to standard practice:

- A: guideline based on level 1 evidence (meta-analysis of RCTs or at least 1 RCT);
- B: guideline based on level 2 evidence (at least 1 non-RCT or quasi-experimental study) or extrapolated from level 1 evidence;
- C: guideline based on level 3 evidence (descriptive study) or extrapolated from level 1 or 2 evidence;

D: guideline based on level 4 evidence (expert opinion) or extrapolated from

level 1, 2, or 3 evidence.

## Empfehlungen

### ...7.4. Treatment with conventional medications

15) In the absence of contraindications, NSAIDs constitute the first-line pharmacological treatment of symptomatic spondyloarthritis(A) (10).

In most patients, NSAID therapy effectively controls the joint symptoms and signs of spondyloarthritis [39,40]. NSAIDs have non-significant effects on laboratory markers for inflammation[39]; in contrast, various results suggest a beneficial effect on axial structural damage [41]. When NSAIDs are contraindicated, analgesics and physical therapy should be given preference to the first-line treatment. The response to a given NSAID varies across individuals, and several NSAIDs should therefore be tried before concluding that this drug class is not effective.

16) The NSAID regimen should be tailored to each individual patient, and the lowest dosage and duration ensuring symptom control should be used. When selecting the NSAID, the risks of adverse cardiovascular, gastrointestinal, and renal effects should be among the factors taken into consideration (C) (9,7).

Before initiating NSAID therapy, the cardiovascular, gastro-intestinal, and renal risk factors should be assessed. The risk profile varies across NSAIDs and, consequently, the presence of specific patient characteristics should be taken into account when selecting the NSAID. For instance, a COX2 inhibitor should be given preference in patients with gastrointestinal risk factors and naproxen in those with cardiovascular risk factors. All patients should be monitored carefully and regularly for adverse effects. Given the risks associated with continuous full-dose NSAID therapy, the lowest dose that ensures disease control should be sought [42,43].

17) Analgesics can be used in patients with residual pain despite NSAID therapy and in patients with failure of, contraindications to, or intolerance to NSAIDs (D) (9,8).

No data on analgesic treatments in spondyloarthritis have been published recently [44].

18) Local glucocorticoid injections at symptomatic sites (most notably sites of arthritis or enthesitis) can be considered (D) (9,8).

The evidentiary basis for this guideline is described in the previous recommendations. The only recent data come from a non-randomized study comparing locally injected betamethasone (n = 7) to locally injected etanercept in patients with refractory enthesitis. Significant improvements occurred in both groups with no significant between group difference after 12 weeks [45].

19) In general, systemic glucocorticoid therapy is not warranted for treating the axial manifestations of spondyloarthritis(D) (9,7).

Given the numerous and potentially severe adverse effects of systemic glucocorticoid therapy, together with the paucity of published data, this treatment is not warranted for the axial manifestations of spondyloarthritis. The only therapeutic trial of systemic glucocorticoid therapy included a limited number of patients (n = 39) who had an inadequate response to NSAID therapy; in addition, the trial evaluated high dosages (50 mg/d versus 20 mg/d versus placebo) [46] given for only 2 weeks. Consequently, the improvements recorded with the higher

dose cannot be construed as supporting the widespread use of this treatment. However, systemic glucocorticoid therapy may deserve consideration when the peripheral joint manifestations are not satisfactorily controlled, in the absence of effective or feasible treatment options (e.g., in patients with contraindications to TNF antagonist therapy) or in unusual situations (e.g., flare associated with inflammatory bowel disease). In these cases, the lowest possible dosage of systemic glucocorticoid must be used.

**20) To date, there is no indication for conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), methotrexate, leflunomide, and sulfasalazine) to treat isolated axial manifestations or enthesitis (C) (9,3).**

Since the publication of the previous recommendations, no studies have produced evidence that conventional DMARDs are effective on the axial manifestations. For methotrexate, a Cochrane review published in 2013 [47] found no new studies since 2007. Two randomized trials from Germany compared etanercept and sulfasalazine in patients with axial spondyloarthritis [48–50]; etanercept was superior over sulfasalazine for the various outcome measures studied (ASAS20, ASAS 40, and partial remission). The absence of a placebo group precluded an evaluation of the effects of sulfasalazine.

**21) The use of conventional DMARDs (methotrexate, leflunomide, and sulfasalazine) can be considered in patients with peripheral arthritis that fails to respond to symptomatic therapy (D) (9,8).**

There is little or no scientific evidence on this point [51,52]. Nevertheless, clinical experience supports a beneficial effect of conventional DMARDs (methotrexate, leflunomide, and sulfasalazine), whose use can be considered in patients with peripheral arthritis that is inadequately controlled by NSAIDs and/or local glucocorticoid injections. The DMARD should be selected on a case-by-case basis, according to the patient's profile. For instance, preference should be given to methotrexate in patients with cutaneous psoriasis. In France, leflunomide and methotrexate are licensed for use in psoriatic arthritis. No studies have assessed the potential structural effects of conventional DMARDs on peripheral joints. Some conventional DMARDs (sulfasalazine, methotrexate) may also improve the extraarticular manifestations (uveitis, bowel disease). Experts agree that conventional DMARDs are not indicated in patients with isolated dental involvement, a situation about which no scientific evidence is available [5,7,8].

#### Referenzen:

- [5] van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, et al. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1388–96.
- [6] Baraliakos X, van den Berg R, Braun J, et al. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1378–87.
- [7] Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European league against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4–12.
- [39] Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology* 2010;49:1317–25.
- [40] Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:536–41.
- [41] Wendling D. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs have disease-modifying effects in spondyloarthritis? *Joint Bone Spine* 2013;80:563–4.
- [42] Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086
- [43] Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper

gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013[doi:pii: S0140-6736(13)60900-9]

[44] Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008886.

[45] Huang Z, Cao J, Li T, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided local injections of etanercept into entheses of ankylosing spondylitis patients with refractory Achilles enthesitis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:642–9.

[46] Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].

[47] Chen J, Veras MM, Liu C, et al. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD004524.

[48] Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:590–6.

[49] Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:1543–51.

[50] Braun J, Pavelka K, Ramos-Remus C, et al. Clinical efficacy of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis subjects with peripheral joint involvement. *J Rheumatol* 2012;39:836–40.

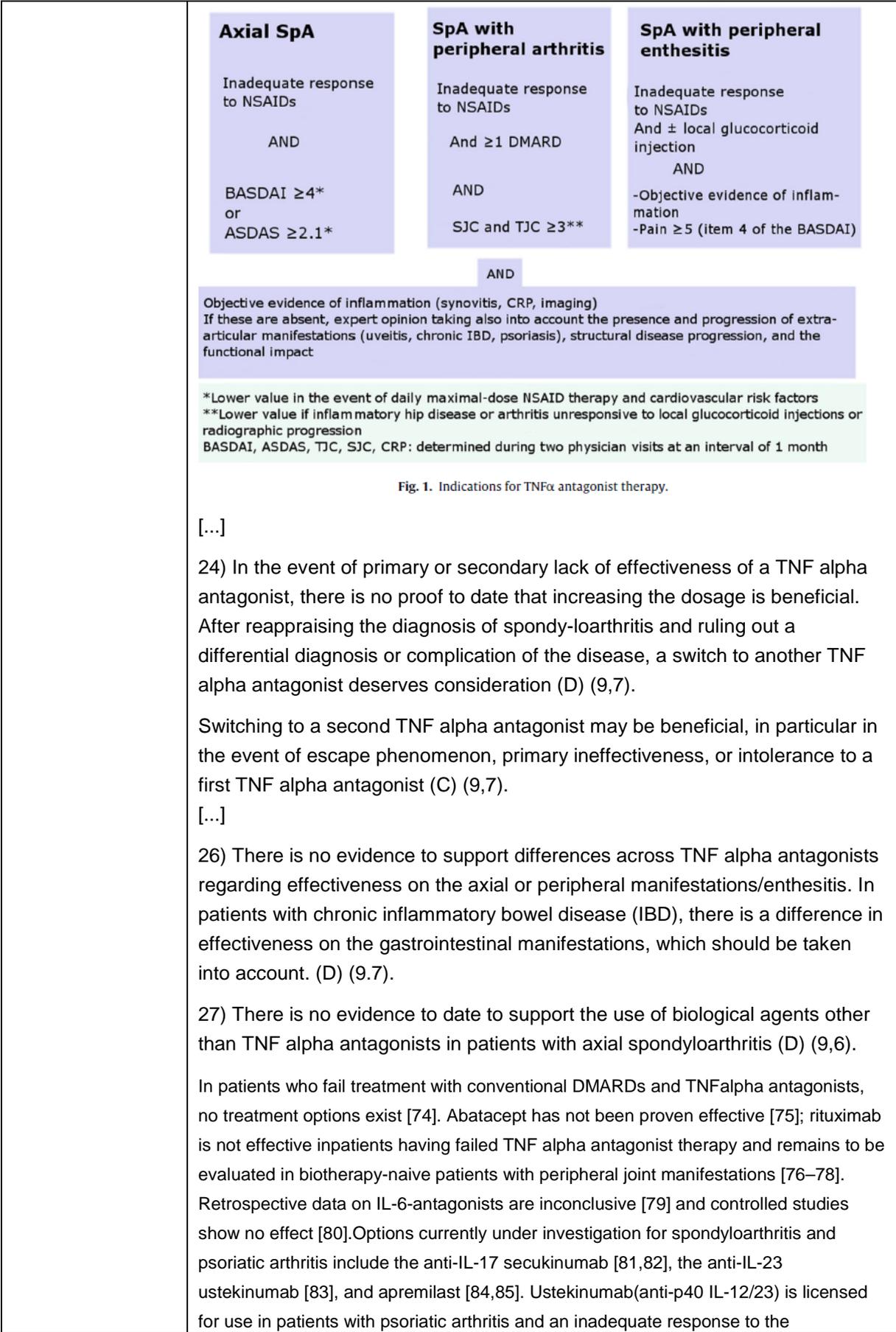
[51] Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368–77.

[52] Dougados M. Methotrexate in peripheral spondyloarthritis including psoriatic arthritis: a need for further evaluation. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1343–4.

### ... 7.5. Biologic agents

22) TNF alpha antagonist therapy should be offered to patients with persistent disease activity despite conventional treatment, according to the recommendations shown in Fig. 1 (D) (9,8).

All the TNF alpha antagonists available to date for use in spondyloarthritis have been proven effective in various forms of the disease [17,57–59]. TNF alpha antagonist therapy improved the symptoms and signs of spondyloarthritis, quality of life, productivity, and bone mineral density. The safety profile of TNF alpha antagonists in spondyloarthritis is similar to the overall safety profile of these drugs [10,53]. It is worth noting that some patients may experience paradoxical effects [57], defined as the occurrence during TNF alpha antagonist therapy of manifestations that are among the indications for TNF alpha antagonists (e.g., uveitis, psoriasis, or de novo Crohn's disease at a time when the rheumatic manifestations of spondyloarthritis are well controlled by TNF alpha antagonist therapy).



conventional treatment.

References

- [6] Baraliakos et al. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*2012;51:1378–87.
- [7] Gossec et al. European league against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4–12.
- [8] Ash et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:319–26.
- [9] Pham et al. Recommendations of the French society for rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine*2007;74:638–46.
- [10] Pham, et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine* 2011;78:15–85.
- [17] Wendling et al. Non-radiographic spondyloarthritis: a theoretical concept or a real entity? *Joint Bone Spine* 2012;79:531–3.
- 53] Goeb et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Joint Bone Spine* 2013;80:574–81.
- [57] Machado et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int*2013;33:2199–213
- [58] Dougados et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1430–5.
- [59] Dougados et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1687–96.
- [74] Wendling . Are there new emerging drugs for ankylosing spondylitis or spondyloarthritis? *Expert Opin Emerg Drugs* 2013;18:5–7.
- [75] Song et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1108–10.
- [76] Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1290–7.
- [77] Song et al. One-year follow-up of ankylosing spondylitis patients responding to rituximab treatment and re-treated in case of a flare. *Ann Rheum Dis* 2013;72:305–6.
- [78] Wendling D, Dougados M, Berenbaum F, et al. Rituximab treatment for spondyloarthritis. A nationwide series: data from the AIR registry of the French Society of Rheumatology. *J Rheumatol* 2012;39:2327–31.
- [79] Lekpa et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R53.
- [80] Sieper et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print]
- [81] Baeten et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1705–13.
- [82] McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].
- [83] McInnes et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*2013;382:780–9
- [84] Schett et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012;64:3156–67.
- [85] Pathan et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*2013;72:1475–80, doi:10.1136/annrheumdis-2012-201915.

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE, 2017 [18].</b></p> <p>Apremilast for treating active psoriatic arthritis. NICE Technology Appraisal Guidance 372</p>	<p>1 Recommendations</p> <p>1.1 Apremilast, alone or in combination with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), is recommended as an option for treating active psoriatic arthritis in adults only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• they have peripheral arthritis with 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints and</li> <li>• their disease has not responded to adequate trials of at least 2 standard DMARDs, given either alone or in combination and</li> <li>• the company provides apremilast with the discount agreed in the patient access scheme.</li> </ul> <p>Evidence for clinical effectiveness Availability, nature and quality of evidence</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The main sources of evidence were the PSA-002, PSA-003 and PSA-004 trials that compared apremilast (20 mg and 30 mg) with placebo. The methods used to identify both published and unpublished studies for the company's network meta-analysis were appropriate and the studies were mostly well reported.</li> </ul> <p>Uncertainties generated by the evidence</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo responses for some outcomes were high, which made it difficult to compare the relative efficacies of apremilast with the different comparators.</li> <li>• There were uncertainties about the PSA-002, PSA-003 and PSA-004 results because the trials were not blinded after 24 weeks and there were no stopping rules. The committee also considered the lack of radiographic assessment in the trials.</li> <li>• Because it is a new treatment, there is a lack of long-term clinical-effectiveness data for apremilast.</li> </ul>
<p><b>NICE, 2015 [19].</b></p> <p>Ustekinumab for treating active psoriatic arthritis. NICE technology appraisal guidance 340</p>	<p>This guidance replaces Ustekinumab for treating active psoriatic arthritis (NICE technology appraisal guidance 313 issued in May 2014).</p> <p>1.1 Ustekinumab is recommended as an option, alone or in combination with methotrexate, for treating active psoriatic arthritis in adults only when:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• treatment with tumour necrosis factor (TNF) alpha inhibitors is contraindicated but would otherwise be considered (as described in NICE technology appraisal guidance on etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis and golimumab for the treatment of psoriatic arthritis) or</li> <li>• the person has had treatment with 1 or more TNF–alpha inhibitors.</li> </ul> <p>Ustekinumab is recommended only if the company provides the 90 mg dose of ustekinumab for people who weigh more than 100 kg at the same cost as the 45 mg dose, as agreed in the patient access scheme.</p> <p>1.2 Ustekinumab treatment should be stopped if the person's psoriatic arthritis has not shown an adequate response using the Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) at 24 weeks. An adequate response is defined as an improvement in at least 2 of the 4 criteria (1 of which must be joint tenderness or swelling score), with no worsening in any of the 4 criteria. As recommended in NICE technology appraisal guidance on etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis, people whose disease has a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 response but whose PsARC response does not justify continuing treatment should be assessed by a dermatologist to determine whether continuing treatment is appropriate on the basis of skin response (see NICE technology appraisal guidance on ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis).</p>

1.3 When using the Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties that could affect a person's responses to components of the PsARC and make any adjustments they consider appropriate.

1.4 People whose treatment with ustekinumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue ustekinumab until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

#### **Consideration of the evidence - clinical effectiveness**

...The Committee reviewed the overall clinical effectiveness of ustekinumab. It noted that the evidence for the clinical effectiveness of ustekinumab had been taken from 2 randomised placebo-controlled trials (PSUMMIT 1 and 2), and acknowledged the need for head-to-head studies between ustekinumab and TNF-alpha inhibitors for psoriatic arthritis. The Committee considered that the evidence suggested that ustekinumab is more effective than placebo after 24 weeks of treatment across a number of joint, skin and soft tissue outcomes.

It considered that, although the effect is likely to persist for up to 1 year, there is some uncertainty about this because in the trials people switched from placebo to ustekinumab at week 24. The Committee heard from the clinical experts that ustekinumab appeared to be effective across a wide range of skin and joint outcomes and also soft tissue conditions associated with psoriatic arthritis. The Committee also noted that the results from the PSUMMIT studies suggested there was no statistically significant difference in the clinical effectiveness of ustekinumab compared with placebo between TNF-alpha inhibitor-naive and TNF-alpha inhibitor-exposed populations for the Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) response. The Committee concluded that ustekinumab is clinically effective compared with conventional management, in both TNF-alpha inhibitor-naive and TNF-alpha inhibitor-exposed populations, but acknowledged that there remains some uncertainty about the long-term effects of ustekinumab.

...

The Committee considered the clinical effectiveness of ustekinumab compared with TNF-alpha inhibitors in the TNF-alpha inhibitor-naive population. The Committee reviewed the findings of the company's mixed treatment comparison and noted that the analysis explored the 3 outcomes used as clinical effectiveness inputs in the economic model (Psoriasis Area and Severity Index [PASI] 75, PASI 90 and PsARC response rates). It discussed this analysis with the clinical experts, and was aware of the limitations of the mixed treatment comparison. The Committee concluded that ustekinumab appeared to be less effective than TNF-alpha inhibitors for PASI 75, PASI 90 and PsARC response, particularly for the joint outcome.

The Committee also considered the clinical effectiveness of ustekinumab compared with TNF-alpha inhibitors in the TNF-alpha inhibitor-exposed population. It was aware that there was limited clinical trial evidence in this setting. It understood from comments received during consultation that there is some evidence for the effectiveness of TNF-alpha inhibitors in the TNF-alpha inhibitor-exposed population, but was aware that there was not enough evidence to compare ustekinumab and TNF-alpha inhibitors. The Committee therefore considered the effectiveness of ustekinumab and TNF-alpha inhibitors compared with conventional management. Although in the PSUMMIT trials there was no difference in clinical effectiveness between TNF-alpha inhibitor-naive and TNF-alpha inhibitor-exposed populations in terms of PsARC response, the Committee heard from the clinical experts that evidence presented at a conference suggested that the effectiveness of ustekinumab measured using the American College of Rheumatology (ACR) criteria may decrease with increasing numbers of prior TNF-alpha inhibitors. The clinical experts noted that the diminishing effectiveness of ustekinumab in TNF-alpha inhibitor-exposed populations is broadly consistent with clinical experience with the TNF-alpha inhibitors, which appear to show diminishing effectiveness as the number of prior therapies increases. The Committee heard from the clinical experts that there is some uncertainty about the size of the diminishing effect.

The Committee heard estimates for the response rate with second-line TNF-alpha inhibitors ranging from 20% to 70%. Conversely, the Committee noted comments received during consultation from a company that manufactures a comparator drug

	<p>(including evidence from a randomized controlled trial of certolizumab pegol and open-label and observation studies of adalimumab) that suggested that the lower estimates in this range may be too low. The Committee also considered whether there may be any variation in clinical effectiveness depending on the reason for withdrawal of the first TNF-alpha inhibitor (for example, initial lack of efficacy, gradual loss of efficacy over time or adverse reactions), but it acknowledged that there was not enough evidence for this aspect to be considered further. The Committee concluded that there is still uncertainty about the relative effectiveness of ustekinumab and TNF-alpha inhibitors in people who have previously had TNF-alpha inhibitors. ...</p>

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 15.02.2018

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees
#2	((Psoriatic* or psoriasis) and arthritis):ti,ab,kw
#3	((Psoriatic* or psoriasis) and arthropath*):ti,ab,kw
#4	#1 or #2 or #3
#5	#4 Publication Year from 2013 to 2018

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 15.02.2018**

#	Suchfrage
1	Arthritis, Psoriatic[MeSH]
2	(Psoriatic*[Title/Abstract] OR psoriasis[Title/Abstract]) AND arthritis[Title/Abstract]
3	(Psoriatic*[Title/Abstract] OR psoriasis[Title/Abstract]) AND arthropath*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
6	(#4) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
7	(#5 OR #6)
8	(#7) AND ("2013/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

**Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.02.2018**

#	Suchfrage
1	Arthritis, Psoriatic[MeSH]
2	(Psoriatic*[Title/Abstract] OR psoriasis[Title/Abstract]) AND arthritis[Title/Abstract]
3	(Psoriatic*[Title/Abstract] OR psoriasis[Title/Abstract]) AND arthropath*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
6	(#5) AND ("2013/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

## Literatur

1. **Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, et al.** Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2014;41(11):2277-2285.
2. **Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al.** A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(3):319-326.
3. **Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta-Felquer ML, Armstrong AW, et al.** Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(5):1060-1071.
4. **Coates LC, Kavanaugh A, Ritchlin CT.** Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: 2014 update for the GRAPPA. *J Rheumatol* 2014;41(11):2273-2276.
5. **Coates LC, Tillett W, Chandler D, Helliwell PS, Korendowych E, Kyle S, et al.** The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(10):1754-1757.
6. **Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ.** Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1269.
7. **Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ.** Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45(2):156-162.
8. **Druyts E, Palmer JB, Balijepalli C, Chan K, Fazeli MS, Herrera V, et al.** Treatment modifying factors of biologics for psoriatic arthritis: a systematic review and Bayesian meta-regression. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(4):681-688.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apremilast vom 6. August 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 15.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06\\_AM-RL-XII\\_Apremilast\\_2015-02-15-D-151\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf).
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab vom 2. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 15.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab-nAWG\\_D-202\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_BAnz.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid vom 16. August 2007 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2007. [Zugriff: 15.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-465/2007-08-16-AMR4-Leflunomid\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-465/2007-08-16-AMR4-Leflunomid_BAnz.pdf).

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 4: Therapiehinweis zu Adalimumab vom 21. November 2006 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 18502.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-346/2006-11-21-AMR4-Adalimumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-346/2006-11-21-AMR4-Adalimumab_BAnz.pdf).
13. **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.
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Apremilast - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-09 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 15.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 302). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-09\\_Apremilast\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-09_Apremilast_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-53 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 15.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 374). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-53\\_Secukinumab-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-53_Secukinumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
16. **Kawalec P, Holko P, Mocko P, Pilc A.** Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatol Int* 2018;38(2):189-201.
17. **Lemos LL, De Oliveira Costa J, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakehasi AM, et al.** Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol Int* 2014;34(10):1345-1360.
18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Apremilast for treating active psoriatic arthritis [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 15.02.2018]. (Technology Appraisal Guidance; Band 433). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA433>.
19. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ustekinumab for treating active psoriatic arthritis (last updated March 2017) [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 15.02.2018]. (Technology Appraisal Guidance; Band 340). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta340/resources/ustekinumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance-313-82602601123525>.
20. **Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, Siebert S, Savage LJ, Aydin SZ, et al.** Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41(11):2290-2294.
21. **Ramiro S, Smolen JS, Landewe R, Van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al.** Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):490-498.
22. **Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell PS.** Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41(11):2295-2300.

23. **Song GG, Lee YH.** Relative efficacy and safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 2017.
24. **Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis, JM 3rd.** Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4):428-438.
25. **Wang J, Zhan Q, Zhang L.** A systematic review on the efficacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(2):431-437.
26. **Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, et al.** Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81(1):6-14.
27. **Wu D, Yue J, Tam LS.** Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2017.

## Anhang:

Ramiro et al. , 2016: Study characteristics

**Table 1** Characteristics of the RCTs of pharmacological drugs in PsA published in 2010–2015†

Drug and trial acronym	Number of publications (abstracts)	Interventions compared	Type of patients included	Timing of primary end point	Primary end point	Risk of bias assessment
MTX (MIPA) <sup>14</sup>	1 (0)	MTX 15 m/week, PBO	DMARD or NSAIDs failure, but MTX naive	24W	PsARC	Low
MTX vs Ciclosporine <sup>15</sup>	1 (0)	ETA+MTX, ETA+CYC	DMARD failure	24W	NA	Unclear
Leflunomide <sup>16</sup>	1 (0)	LEF, MTX	NA	24W	PsARC	High
Golimumab (GO-REVEAL) <sup>17–21</sup>	5 (0)	GOL 100 mg, GOL 50 mg, PBO	DMARD or NSAIDs failure	14W+24W (coprimary end point)	ACR20+ change in radiographic score	Low
Certolizumab pegol (RAPID-PsA) <sup>22–27</sup>	4 (2)	CZP 400 mg, CZP 200 mg, PBO	DMARD or TNFi failure	12W	ACR20	Low
Infliximab (RESPOND) <sup>28</sup>	1 (0)	IFX 5 mg/kg+MTX 15 mg, MTX 15mg	DMARD or NSAIDs failure, but MTX naive	16W	ACR20	High
Adalimumab (ADEPT) <sup>29</sup>	1 (0)	ADA 40 mg, PBO	NSAIDs failure	12W+24W (coprimary end point)	ACR20+ change in radiographic score	Unclear
Etanercept (PRESTA) <sup>30 31 32 33</sup>	4 (0)	ETA 50 mg 2x/week, ETA 50 mg 1x/week	DMARD or NSAIDs failure	12W	Physician's global assessment of psoriasis	Low
<b>UST</b>						
—PSUMMIT 1 <sup>1 45</sup>	1 (1)	UST 90 mg, UST 45 mg, PBO	DMARD or NSAIDs failure	24W	ACR20	Low
—PSUMMIT 2 <sup>2 34</sup>	2 (0)		DMARD or NSAIDs or TNFi failure	24W	ACR20	Low
<b>SEC</b>						
—FUTURE 1 <sup>5</sup>	1 (0)	SEC 150 mg, SEC 75 mg, PBO	DMARD or NSAIDs or TNFi failure	24W	ACR20	Low
—FUTURE 2 <sup>4</sup>	1 (0)	SEC 300 mg, SEC 150 mg, SEC 75 mg, PBO	DMARD or NSAIDs or TNFi failure	24W	ACR20	Low
<b>APR</b>						
—PALACE 1 <sup>3 35–37</sup>	1 (3)	APR 30 mg, APR 20 mg, PBO	DMARD or TNFi failure (<10%)	16W	ACR20	Unclear
—PALACE 2 <sup>38</sup>	0 (1)		DMARD or TNFi failure	16W	ACR20	NA*
—PALACE 3 <sup>39</sup>	0 (1)		DMARD or TNFi failure	16W	ACR20	NA*
—PALACE 4 <sup>40–43</sup>	0 (4)		DMARD or TNFi failure	16W	ACR20	NA*
Strategy trial (TICOPA) <sup>44</sup>	1 (0)	Tight control, standard care	DMARD naive	48W	ACR20	Low

†No trials were available for glucocorticoids or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

125 publications and 12 abstracts have been included.

ACR20, American College of Rheumatology 20% improvement; ADA, adalimumab; ADEPT, adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial; APR, Apremilast; CYC, ciclosporine; CZP, certolizumab pegol; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; ETA, etanercept; GOL, golimumab; IFX, infliximab; LEF, leflunomide; MIPA, methotrexate in psoriatic arthritis; MTX, methotrexate; NA\*, not assessed, risk of bias assessment not possible as only abstract data; NA, not available; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PALACE, psoriatic arthritis long-term assessment of clinical efficacy; PBO, placebo; PRESTA, psoriasis randomized etanercept study in subjects with psoriatic arthritis; PsA, psoriatic arthritis; PsARC, PsA response criteria; RCTs, randomised controlled trials; SEC, secukinumab; TICOPA, tight control of psoriatic arthritis; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor; UST, ustekinumab.

## Unprasert et al. 2016 ACR20 response rates with active drug and placebo

ACR20 response rates for both arms of all included trials

Study	Arms	ACR20 response rate, number of patients (%)		
		Achieved	Not achieved	Total
Mease et al. [27]	Etanercept	22 (73.3)	8 (26.7)	30
	Placebo	4 (13.3)	26 (86.7)	30
Mease et al. [28]	Etanercept	60 (59.4)	51 (40.6)	101
	Placebo	15 (14.4)	89 (85.6)	104
Antoni et al. [23] (IMPACT 1)	Infliximab	34 (65.4)	18 (34.6)	52
	Placebo	5 (9.6)	47 (90.4)	52
Antoni et al. [24] (IMPACT 2)	Infliximab	58 (58.0)	42 (42.0)	100
	Placebo	11 (11.0)	89 (89.0)	100
Mease et al. [25] (ADEPT)	Adalimumab	88 (58.3)	63 (41.7)	151
	Placebo	23 (14.2)	139 (85.8)	162
Genovese et al. [26]	Adalimumab	20 (39.2)	31 (60.8)	51
	Placebo	8 (16.3)	41 (83.7)	49
Kavanaugh et al. [29] (GO-REVEAL)	Golimumab	140 (47.9)	152 (52.1)	292
	Placebo	10 (8.8)	103 (91.2)	113
Mease et al. [30] (RAPID-PsA)	Certolizumab	120 (54.8)	99 (45.2)	219
	Placebo	30 (27.8)	80 (72.7)	110
McInnes et al. [31] (PSUMMIT 1)	Ustekinumab 45 mg	87 (42.4)	118 (57.6)	205
	Ustekinumab 90 mg	101 (49.5)	103 (50.5)	204
	Placebo	47 (22.8)	159 (77.2)	206
Richlin et al. [32] (PSUMMIT 2)	Ustekinumab 45 mg	23 (53.5)	20 (46.5)	43
	Ustekinumab 90 mg	26 (55.3)	21 (44.7)	47
	Placebo	12 (28.6)	30 (71.4)	42
Kavanaugh et al. [33] (PALACE 1)	Apremilast 20 mg	39 (31.2)	86 (68.8)	125
	Apremilast 30 mg	52 (43.3)	68 (56.7)	120
	Placebo	28 (27.7)	90 (72.3)	118
McInnes et al. (FUTURE 2) [34]	Secukinumab 75 mg	24 (36.9)	41 (63.1)	65
	Secukinumab 150 mg	40 (63.5)	23 (36.5)	63
	Secukinumab 300 mg	39 (58.2)	28 (41.8)	67
	Placebo	10 (15.9)	53 (84.1)	63