

IQWiG-Berichte – Nr. 681

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

Dossierbewertung

Auftrag: A18-51
Version: 1.0
Stand: 28.11.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.08.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-51

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jaqueline Detert, Rheumatologisch-immunologische Arztpraxis Templin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Sascha Abbas
- Judith Gibbert
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Regine Potthast
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Tofacitinib, Arthritis Psoriatica, Nutzenbewertung, NCT01877668

Keywords: Tofacitinib, Arthritis – Psoriatic, Benefit Assessment, NCT01877668

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende DMARD-Therapie angesprochen haben	8
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	15
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben	15
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	17
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	17
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	18
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	18
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	18
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	18
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	20
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	20
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	20
2.6.2.3.2 Studienpool	21

2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	22
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	22
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	22
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	22
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	22
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	23
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	23
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	23
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	23
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	23
3	Kosten der Therapie	24
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	24
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	24
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	24
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	29
3.2.1	Behandlungsdauer	30
3.2.2	Verbrauch	30
3.2.3	Kosten.....	30
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	31
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	31
3.2.6	Versorgungsanteile	32
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	32
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	33

4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	33
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	34
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
5	Literatur	40
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib	3
Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib	7
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab	10
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab	12
Tabelle 7: Begleitmedikation mit csDMARDs zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab	14
Tabelle 8: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 9: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	34
Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American Collage of Rheumatology
Barmer GEK	Barmer Gmünder Ersatzkasse
bDMARD	biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
BID	2-mal/Tag
CASPAR	Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis
csDMARD	konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
TNF	Tumornekrosefaktor

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.08.2018 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.08.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab 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

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.
bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende DMARD-Therapie angesprochen haben.
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben.

Der pU gibt an, für Fragestellung 1 der Festlegung des G-BA zu folgen. Aus den dargestellten Optionen wählt er Adalimumab aus. Dabei lässt der pU allerdings unerwähnt, dass – im Falle einer Kombinationstherapie mit einem TNF (Tumornekrosefaktor)-alpha-Hemmer – Methotrexat den einzigen Kombinationspartner von Adalimumab darstellt.

Für Fragestellung 2 wählt der pU keine zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Er begründet dies damit, dass für den Nachweis eines Zusatznutzens keine Studie vorgelegt wurde.

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

Ergebnisse

Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende DMARD-Therapie angesprochen haben

Für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende DMARD-Therapie angesprochen haben legt der pU die randomisierte kontrollierte Studie OPAL BROADEN vor.

Studie OPAL BROADEN

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis mit unzureichendem Ansprechen unter mindestens 1 konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) aufgrund von mangelnder Effektivität oder Toxizität / mangelnder Verträglichkeit und ohne vorherige Behandlung mit TNF-Hemmern. Insgesamt wurden 422 Patientinnen und Patienten 5 Studienarmen randomisiert zugeteilt. Für die vorliegende Bewertung sind ausschließlich die Studienarme Tofacitinib 5 mg (entsprechend der Dosierungsvorgabe in der Fachinformation) und Adalimumab 40 mg (entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zu betrachten. Die Studienmedikation wurde zusätzlich zur bereits bestehenden stabilen Therapie mit einem csDMARD gegeben. Die Gabe des csDMARD wurde in der Studie bis zum Studienende zusätzlich zur Studienmedikation fortgeführt.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten der Studie OPAL BROADEN

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse aller Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme heran. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA erhalten hat.

Gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommt als potenzieller Kombinationspartner für Adalimumab aus der Gruppe der TNF-alpha-Hemmer ausschließlich Methotrexat infrage. Darüber hinaus ist Tofacitinib gemäß Fachinformation ausschließlich in Kombination mit Methotrexat zugelassen.

In der Studie OPAL BROADEN erhielten die Patientinnen und Patienten des Tofacitinib- bzw. Adalimumabarms jedoch nicht nur Methotrexat, sondern auch andere DMARDs als zusätzliche Therapie. Dabei handelt es sich insbesondere um Sulfasalazin oder Leflunomid.

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.

Im Tofacitinibarm erfüllen über 80 % der Patientinnen und Patienten das Einschlusskriterium bezüglich der Prüflntervention. Insgesamt erhielten 86 % der Patientinnen und Patienten Methotrexat entsprechend der Zulassung als Kombinationspartner.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten aller Patientinnen und Patienten des Tofacitinib- und Adalimumabarms aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei > 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm 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.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
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	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab 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

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.
bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende DMARD-Therapie angesprochen haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben

Der pU gibt an, für Fragestellung 1 der Festlegung des G-BA zu folgen. Aus den dargestellten Optionen wählt er Adalimumab aus. Dabei lässt der pU allerdings unerwähnt, dass – im Falle einer Kombinationstherapie mit einem Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Hemmer –

Methotrexat den einzigen Kombinationspartner von Adalimumab darstellt (siehe Abschnitt 2.6.1).

Für Fragestellung 2 wählt der pU keine zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Er begründet dies damit, dass für den Nachweis eines Zusatznutzens keine Studie vorgelegt wurde (siehe Abschnitt 2.6.1).

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

2.3 Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende DMARD-Therapie angesprochen haben

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tofacitinib (Stand zum 04.06.2018)
- bibliografische Recherche zu Tofacitinib (Stand zum 07.06.2018)
- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (Stand zum 04.06.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (letzte Suche am 10.09.2018).

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Mit den genannten Schritten der Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCT OPAL BROADEN [3,4]. Von dieser mehrarmigen Studie zieht der pU die beiden Studienarme zum Vergleich von Tofacitinib in der Dosierung von 5 mg/Tag und Adalimumab für seine Bewertung heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen für die Patientenpopulation der Fragestellung 1 abzuleiten, da ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA erhalten hat.

Im Folgenden wird die vom pU eingeschlossene Studie näher beschrieben und anschließend erläutert, warum die vom pU vorgelegten Daten zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Studie OPAL BROADEN

Die Studien- und Interventionscharakteristika der Studie OPAL BROADEN sind in den folgenden beiden Tabellen (Tabelle 5 und Tabelle 6) dargestellt.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
OPAL BROADEN	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene (≥ 18 Jahre ^b) Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ^c : <ul style="list-style-type: none"> unzureichendes Ansprechen unter mindestens 1 csDMARD aufgrund von mangelnder Effektivität oder Toxizität / mangelnder Verträglichkeit keine vorherige Behandlung mit TNF-Hemmern^d Einnahme von csDMARD seit ≥ 2 bzw. ≥ 4 Monaten^e, jeweils in stabiler Dosis 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation 	jeweils unter Fortführung von 1 csDMARD in stabiler Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib 5 mg (N = 107) Tofacitinib 10 mg (N = 104)^f Adalimumab 40 mg (N = 106) Placebo \rightarrow Tofacitinib 5 mg (N = 52)^f Placebo \rightarrow Tofacitinib 10 mg (N = 53)^f Davon relevante Teilpopulation ^g (für Fragestellung 1): <ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib 5 mg + Methotrexat (n = 92) Adalimumab 40 mg + Methotrexat (n = 80) 	<ul style="list-style-type: none"> Screening: bis zu 28 Tage (+ 10 Tage) Behandlung: 12 Monate^h Nachbeobachtung (für UEs): 28 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Studienvisite oder Übergang in optionale Extensionsstudie 	94 Studienzentren in: Australien, Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Mexiko, Polen, Russland, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten 01/2014–12/2015	primär: <ul style="list-style-type: none"> ACR20 zu Monat 3 HAQ-DI zu Monat 3 sekundär: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab (Fortsetzung)

<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b: > 20 Jahre für Patientinnen und Patienten aus Taiwan</p> <p>c: Psoriasis Arthritis definiert gemäß CASPAR-Kriterien; zusätzlich sollten bei den Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mindestens 3 von 68 druckschmerzhaften und 3 von 66 geschwollenen Gelenken und eine vom Arzt diagnostizierte aktive Plaque-Psoriasis vorliegen; Patientinnen und Patienten der Klasse IV gemäß ACR-Klassifikation des funktionellen Status der rheumatoiden Arthritis (eingeschränkt in der Fähigkeit sich selbst zu versorgen, berufliche Aktivitäten und Freizeitaktivitäten auszuführen) [5] wurden in der Studie ausgeschlossen.</p> <p>d: andere Biologika in der Vorgeschichte waren erlaubt, mussten aber 6 Monate vor Studienbeginn abgesetzt werden. Im Tofacitinib 5 mg-Arm erhielten 3 Patientinnen und Patienten Biologika in der Vorgeschichte (Secukinumab oder Ustekinumab), im Adalimumabarm 1 Patientin oder Patient (Ustekinumab).</p> <p>e: Sulfasalazin-Therapie seit ≥ 2 Monaten, Methotrexat- und Leflunomid-Therapie seit ≥ 4 Monaten; andere csDMARDs waren nach Rücksprache mit dem Studienarzt des pU als Vorbehandlung erlaubt.</p> <p>f: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g: Patientinnen und Patienten, die Methotrexat als Begleitmedikation erhalten: Tofacitinib ist nur in Kombination mit Methotrexat zugelassen; gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA kommt als potenzieller Kombinationspartner der TNF-alpha-Hemmer ausschließlich Methotrexat infrage.</p> <p>h: gemäß Studiendesign Aufteilung der 12-monatigen Studienbehandlung in 2 Phasen: 3-monatige doppelblinde placebokontrollierte Phase (Induktionsphase) gefolgt von einer 9-monatigen doppelblinden aktiven Verlängerungsphase, in der die Patientinnen und Patienten der Placeboarme für den weiteren Studienverlauf Tofacitinib erhielten. Im Tofacitinib 5 mg- und Adalimumab 40 mg-Arm wurde die Medikation nach der Induktionsphase unverändert in der Verlängerungsphase fortgeführt.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; CASPAR: Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis; csDMARD: konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab

Studie	Intervention	Vergleich
OPAL BROADEN	Tofacitinib 5 mg oral, 2-mal/Tag für 12 Monate	Adalimumab 40 mg subkutan, alle 2 Wochen für 12 Monate
	+	+
	Placebo subkutan, alle 2 Wochen für 12 Monate	Placebo oral, 2-mal/Tag für 12 Monate
Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ csDMARD^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Methotrexat: Fortführung der seit ≥ 4 Monaten bestehenden Methotrexat-Therapie; ≥ 4 Wochen in stabiler Dosis (≤ 20 mg/Woche) vor Gabe der 1. Studienmedikation ▫ Sulfasalazin: Fortführung der seit ≥ 2 Monaten bestehenden Sulfasalazin-Therapie; ≥ 4 Wochen in stabiler Dosis (≤ 3 g/Tag) vor Gabe der 1. Studienmedikation ▫ Leflunomid: Fortführung der seit ≥ 4 Monaten bestehenden Leflunomid-Therapie; ≥ 4 Wochen in stabiler Dosis (≤ 20 mg/Tag) vor Gabe der 1. Studienmedikation ▫ oder andere, nach Rücksprache mit dem Studienarzt des pU ▪ Folsäure Supplement (bei Begleitbehandlung mit Methotrexat) ▪ NSAIDs, darunter selektive COX-2 Inhibitoren und / oder Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednisolon oder Äquivalent), Opiate^b und Paracetamol^b erlaubt in stabiler Dosis ab 1 Woche (bzw. stabiler Dosis ab ≥ 4 Wochen für orale Kortikosteroide) vor der 1. Studienmedikation bis 3 Monate nach Studienbeginn; Dosis konnte aus Sicherheitsgründen angepasst werden ▪ i. a. Kortikosteroide^c waren ab der Studienvsiste zu Monat 3 erlaubt (in ≤ 2 Gelenken) 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. und i. m. Kortikosteroide^c, Biologika^d, Fototherapie^e ▪ Lebendimpfstoffe ▪ topische Therapien, die die Psoriasis beeinflussen können (wie z. B. Kortikosteroide, Teer, Keratolytika, Anthralin, Vitamin D-Derivate, Retinoide) sollten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation abgesetzt werden 		
<p>a: während der Studie war 1 csDMARD als Begleitbehandlung erlaubt b: Folgende Gesamtdosierungen durften nicht überschritten werden: Paracetamol: 2,6 g/Tag; Opiate: ≥ 30 mg/Tag Morphin (oral); als Rescue-Therapie war eine Gabe von Opiaten/Paracetamol an ≤ 10 aufeinanderfolgenden Tagen möglich, andernfalls musste die Studie abgebrochen werden; keine Gabe der Rescue-Therapie 24 Stunden vor einer Studienvsiste c: injizierte Kortikosteroide: Beendigung mindestens 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation d: Biologika mussten 6 Monate vor Studienbeginn abgesetzt werden. Im Tofacitinib 5 mg-Arm erhielten 3 Patientinnen und Patienten Biologika in der Vorgeschichte (Secukinumab oder Ustekinumab), im Adalimumabarm 1 Patientin oder Patient (Ustekinumab). e: Beendigung mindestens 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation COX: Cyclooxygenase; csDMARD: konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; NSAID: nicht steroidaler Entzündungshemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Die Studie OPAL BROADEN ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis mit unzureichendem Ansprechen unter mindestens 1 konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) aufgrund von mangelnder Effektivität oder Toxizität / mangelnder Verträglichkeit und ohne vorherige Behandlung mit TNF-Hemmern. Aktive Psoriasis Arthritis war definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of

Psoriatic Arthritis (CASPAR) [6]. Darüber hinaus sollten bei den Patientinnen und Patienten mindestens 3 von 68 druckschmerzhaft und 3 von 66 geschwollene Gelenke und eine vom Arzt bestätigte aktive Plaque Psoriasis vorliegen. Damit lässt sich die Studienpopulation der Studie OPAL BROADEN der Population für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zuordnen.

Insgesamt wurden 422 Patientinnen und Patienten auf die 5 Studienarme Tofacitinib 5 mg 2-mal/Tag (BID) (n = 107), Tofacitinib 10 mg BID (n = 104), Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen (n = 106), Placebo gefolgt von Tofacitinib 5 mg BID (n = 52), Placebo gefolgt von Tofacitinib 10 mg BID (n = 53) randomisiert zugeteilt. Die Studienmedikation wurde zusätzlich zur bereits bestehenden stabilen Therapie mit einem csDMARD gegeben. Die Gabe des csDMARD wurde in der Studie bis zum Studienende zusätzlich zur Studienmedikation fortgeführt.

Für die vorliegende Bewertung sind ausschließlich die Studienarme Tofacitinib 5 mg (entsprechend der Dosierungsvorgabe in der Fachinformation [7]) und Adalimumab 40 mg (entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zu betrachten. Die nachfolgende Erläuterung bezieht sich daher nur auf diese beiden Studienarme.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten der Studie OPAL BROADEN

Gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommt als potenzieller Kombinationspartner für Adalimumab aus der Gruppe der TNF-alpha-Hemmer ausschließlich Methotrexat infrage. Darüber hinaus ist Tofacitinib gemäß Fachinformation [7] ausschließlich in Kombination mit Methotrexat zugelassen.

In der Studie OPAL BROADEN erhielten die Patientinnen und Patienten des Tofacitinib- bzw. Adalimumabarms jedoch nicht nur Methotrexat, sondern auch andere DMARDs als zusätzliche Therapie. Dabei handelt es sich insbesondere um Sulfasalazin oder Leflunomid.

Die folgende Tabelle 7 zeigt die Begleitmedikation mit csDMARDs in den beiden Behandlungsarmen mit Tofacitinib (5 mg) und Adalimumab der Studie OPAL BROADEN.

Tabelle 7: Begleitmedikation mit csDMARDs zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab

Studie	Tofacitinib	Adalimumab
Charakteristika		
Kategorie		
OPAL BROADEN	N = 107	N = 106
csDMARD-Therapie zu Studienbeginn ^{a, b} , n (%)	107 (100)	106 (100)
Methotrexat	92 (86,0)	80 (75,5)
Leflunomid	7 (6,5)	10 (9,4)
Sulfasalazin	9 (8,4)	16 (15,1)
Hydroxychloroquin	0 (0)	1 (0,9)
a: Fortführung der stabilen Dosierung mit 1 csDMARD bis Studienende b: 1 Patientin oder Patient im Tofacitinibarm und 1 Patientin oder Patient im Adalimumabarm haben sowohl Methotrexat als auch Sulfasalazin zu Studienbeginn erhalten. csDMARD: konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Im Adalimumabarm erhielten 24,5 % der Patientinnen und Patienten entgegen den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfasalazin, Leflunomid oder Hydroxychloroquin als zusätzliche Therapie (siehe Tabelle 7). Dabei ist zudem anzumerken, dass Sulfasalazin für die Behandlung der Psoriasis Arthritis nicht zugelassen ist [8]. Darüber hinaus ist gemäß Fachinformation von Leflunomid die gleichzeitige Anwendung von Leflunomid mit anderen DMARDs einschließlich TNF-alpha-Inhibitoren bisher nicht adäquat untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Leflunomid mit einem weiteren DMARD ist daher gemäß den Angaben in der Fachinformation nicht empfehlenswert [9].

Lediglich 75,5 % der Patientinnen und Patienten wurden somit in diesem Studienarm 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 [10].

Im Tofacitinibarm erfüllen über 80 % der Patientinnen und Patienten das Einschlusskriterium bezüglich der Prüfintervention [10]. Insgesamt erhielten 86 % der Patientinnen und Patienten Methotrexat entsprechend der Zulassung als Kombinationspartner (siehe Tabelle 7).

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse aller Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme heran. Dabei weist er für den Tofacitinibarm explizit darauf hin, dass > 80 % der Patientinnen und Patienten gemäß der Fachinformation von Tofacitinib behandelt wurden. Zur fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei > 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm äußert sich der pU nicht. Entsprechend fehlt auch eine Begründung, warum der pU die Daten aller Patientinnen und Patienten beider

Behandlungsarme der Studie OPAL BROADEN und nicht die der relevanten Teilpopulation (Patientinnen und Patienten, die Tofacitinib bzw. Adalimumab jeweils in Kombination mit Methotrexat erhalten) für die vorliegende Nutzenbewertung heranzieht.

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. 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.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende DMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende DMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Tofacitinib für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation der beiden Studienarme Tofacitinib (5 mg) und Adalimumab der Studie OPAL BROADEN für Fragestellung 1 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tofacitinib (Stand zum 04.06.2018)
- bibliografische Recherche zu Tofacitinib (Stand zum 07.06.2018)
- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (Stand zum 04.06.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (letzte Suche am 10.09.2018).

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Tofacitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurde keine direkt vergleichende RCT identifiziert.

In seinem Dossier sucht der pU darüber hinaus nach RCTs mit Tofacitinib, die sich für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich für die Population der Fragestellung 2 eignen. Er identifiziert keine RCT mit Tofacitinib, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignet. Daher führt er auch keine Informationsbeschaffung zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Insgesamt legt der pU somit für die Bewertung von Tofacitinib in der vorliegenden Fragestellung weder einen direkten noch einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Tofacitinib für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht der des pU.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, dar.

Tabelle 8: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
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	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU legt in Modul 3 A (Abschnitt 3.1.2) dar, der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Fragestellungen 1 und 2 zu folgen.

Für Fragestellung 1 (bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende DMARD-Therapie angesprochen haben) wählt der pU Adalimumab aus den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten TNF-alpha-Hemmern Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab oder Infliximab. Der pU berücksichtigt jedoch nicht den Zusatz „ggf. in Kombination mit Methotrexat“. Gemäß Festlegung des G-BA ist als möglicher Kombinationspartner eines TNF-alpha-Hemmers ausschließlich Methotrexat festgelegt.

Für die Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben) wählt der pU keine zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Er begründet dies damit, dass für den Nachweis eines Zusatznutzens keine Studie vorgelegt wird.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für die beiden Fragestellungen 1 und 2 jeweils gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Verlauf der Bewertung

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 Tofacitinib im Vergleich zu einer der neu aufgenommenen Wirkstoffe identifiziert wurden.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Dabei unterscheidet der pU die zwei Patientenpopulationen entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU legt zur Studienselektion keine getrennten Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung fest. Eine Auftrennung der Kriterien nach den beiden Fragestellungen ist insbesondere nach der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA sinnvoll, da sich diese zwischen beiden Fragestellungen unterscheidet (siehe Abschnitt 2.6.1).

Einschlusskriterien

Intervention

Als Intervention nennt der pU für beide Fragestellungen Tofacitinib in Kombination mit csDMARD. Dieses Kriterium entspricht nicht der Zulassung, da Tofacitinib in der vorliegenden Indikation ausschließlich in Kombination mit Methotrexat zugelassen ist; der pU erläutert allerdings, dass er in einem zweiten Schritt anhand des Volltextes oder anhand verfügbarer Berichte für den Tofacitinibarm prüft, ob mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten Methotrexat als csDMARD erhielten oder ob separate Ergebnisse für diese interessierende Patientenpopulation berichtet werden. Andernfalls führte dies für den pU zum Ausschluss der Studie. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zur Vergleichstherapie sind inkonsistent. Der pU wählt – wie in Abschnitt 2.6.1 angegeben – für Fragestellung 1 Adalimumab aus. Gemäß den Angaben in Abschnitt 4.2.2 des Dossiers recherchiert der pU jedoch auch nach Studien mit Etanercept, Golimumab oder Infliximab als Vergleichstherapie.

Zudem lässt der pU unerwähnt, dass für die einzelnen Wirkstoffe als einziger potenzieller Kombinationspartner Methotrexat infrage kommt. Eine Angabe dazu, inwieweit für die Studien jeweils geprüft wird, ob bei einer Kombinationstherapie mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten Methotrexat als csDMARD erhielten oder ob separate Ergebnisse für diese interessierende Patientenpopulation berichtet werden, macht der pU nicht. Somit schließt der pU Studien, in denen in der Vergleichstherapie andere Kombinationspartner als Methotrexat eingesetzt werden, nicht explizit aus seiner Bewertung aus. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher geprüft, ob die Vergleichstherapie entsprechend umgesetzt ist.

Darüber hinaus wurden nach der Einreichung des Dossiers des pU vom G-BA Anpassungen an der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen, die im Dossier somit nicht berücksichtigt sind. Dies ist in Abschnitt 2.6.1 der vorliegenden Nutzenbewertung erläutert.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten (siehe Abschnitt 2.3 für Fragestellung 1) bzw. keine Daten (siehe Abschnitt 2.4 für Fragestellung 2) vorliegen, wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Die Suchstrategien im EU Clinical Trials Register wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. So berücksichtigt der pU zur Strukturierung der Suchbegriffe für die Indikation keine Klammern oder Anführungszeichen. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird ein Registereintrag (2017-003900-28) zu einer Studie mit Tofacitinib bei der gleichen Indikation nicht gefunden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurde neben der RCT OPAL BROADEN keine zusätzlich relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Fragestellung 2 für Tofacitinib gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Der pU identifiziert für Fragestellung 2 keine geeignete RCT mit Tofacitinib, die für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs infrage kommt.

Da der pU keine nach seinem Ermessen geeignete RCT mit Tofacitinib für einen indirekten Vergleich identifiziert, führt er auch keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU selbst keinen indirekten Vergleich auf Basis von RCT vorgelegt hat.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU betrachtet für Fragestellung 1 die Ergebnisse der beiden Behandlungsarme Tofacitinib (5 mg) vs. Adalimumab der Studie OPAL BROADEN. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, da mehr als 20 % der

Patientinnen und Patienten des Adalimumabarms nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA erhielten. Daten für die relevante Teilpopulation der Studie legt der pU nicht vor. Dies ist in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung erläutert. Für Fragestellung 2 legt der pU keine Daten vor.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine bzw. keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4). Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm eingeschlossene Studie OPAL BROADEN. Die vom pU vorgelegten Daten der Studie sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Fragestellung 1 (bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende DMARD-Therapie angesprochen haben) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen des pU wird auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nicht geteilt. Die vorliegenden Daten sind nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3).

Für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben (Fragestellung 2) leitet der pU keinen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird geteilt.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Auf eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte wird verzichtet, da keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorliegen.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Psoriasis Arthritis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Tofacitinib gemäß einem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [7].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen:

Fragestellung 1

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Fragestellung 2

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem biologischen DMARD (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Gemäß Niederschrift des G-BA beinhaltet Fragestellung 1 bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass trotz der bisher verfügbaren Therapien weiterhin ein medizinischer Bedarf an zusätzlichen Behandlungsoptionen mit neuen Wirkmechanismen, nachgewiesener Wirksamkeit und akzeptablem Sicherheitsprofil für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis besteht. Dies begründet er für eine Therapie mit bDMARD anhand von beobachteten Effektivitätsverlusten im zeitlichen Verlauf.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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

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. Die herangezogenen 4 Quellen beziehen sich dabei auf Auswertungen von GKV-Routinedaten der Jahre 2005 bis 2012. Die Obergrenze und Untergrenze [12-14] beziehen sich dabei auf Angaben zur Prävalenzrate der Psoriasis Arthritis. Die Angabe aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren von Secukinumab aus dem Jahr 2015 bezieht sich mit 0,21 % auf die Prävalenzrate der aktiven Psoriasis Arthritis. Anschließend überträgt er die daraus gewonnenen Prävalenzraten auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 82 175 684 zum Stichtag 31.12.2015 [16].

Der pU verweist darauf, dass die Prävalenzrate der Psoriasis Arthritis der unter 20-Jährigen gemäß den Angaben des Dossiers zur Nutzenbewertung von Secukinumab aus dem Jahr 2015 [15] bei 0,009 % liegt. Er geht in diesem Zusammenhang davon aus, dass der Anteil der 18- bis 19-Jährigen mit Psoriasis Arthritis sehr gering und daher vernachlässigbar sei. Nach Abzug des Anteils der unter 20-Jährigen berechnet der pU insgesamt einen Mittelwert von 156 120 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis in Deutschland sowie eine Spanne von 131 469 bis 180 770 Patientinnen und Patienten.

Anschließend grenzt er die Anzahl der Patientinnen und Patienten separat für Fragestellung 1 beziehungsweise Fragestellung 2 über mehrere Rechenschritte auf die Zielpopulation der GKV ein:

Fragestellung 1

Rechenschritt 1) Erwachsene mit Psoriasis Arthritis, die mit einem DMARD behandelt wurden

Für Fragestellung 1 zieht der pU erneut die Angaben des Dossiers im Rahmen der Nutzenbewertung zu Apremilast [14] heran. Gemäß der dort zitierten GKV-Routinedatenanalyse liegt der Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis, die mit einem DMARD behandelt wurden, im Jahr 2012 bei 41,84 %. Der pU überträgt diesen Anteil sowohl auf den errechneten Mittelwert als auch auf die minimale und maximale Anzahl der Patientengruppe mit Psoriasis Arthritis in Deutschland und erhält für diesen Rechenschritt 65 321 (55 007 bis 75 634) Patientinnen und Patienten.

Rechenschritt 2) Erwachsene mit Psoriasis Arthritis, die mit einem nicht biologischen DMARD behandelt wurden

Der pU ermittelt zunächst die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis, die mit einem bDMARD behandelt wurden, um diese danach von der gesamten Patientengruppe mit DMARD-Behandlung aus Rechenschritt 1) abzuziehen. Dazu verwendet er die Angaben des Arzneimittelreports der Barmer Gmünder Ersatzkasse (Barmer GEK) aus dem Jahr 2016 [17]. Er überträgt den dort ausgewiesenen Anteil von 13,8 % auf den Ausgangswert seiner Berechnungen (Patientengruppe mit Psoriasis Arthritis in Deutschland) und erhält 21 545 (18 143 bis 24 946) Patientinnen und Patienten, die mit einem bDMARD behandelt wurden. Nach Abzug dieser Patientengruppe von der gesamten Patientengruppe mit

DMARD-Behandlung aus Rechenschritt 1) berechnet der pU 43 776 (36 864 bis 50 688) Patientinnen und Patienten, die nach seiner Angabe mit einem nicht biologischen DMARD behandelt wurden.

Rechenschritt 3) Erwachsene mit Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD) angesprochen oder nicht vertragen haben

Der pU verwendet für die Herleitung dieser Patientengruppe 2 RCTs. Zur Bestimmung der Untergrenze entnimmt er einer Studie von Kaltwasser et al. aus dem Jahr 2004 [18] einen Anteil von 41,10 % der mit Leflunomid behandelten Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis, die gemessen an den *Psoriatic Arthritis Response Criteria* nach 24 Wochen nicht auf eine Therapie mit Leflunomid angesprochen haben. Für die Obergrenze bestimmt der pU anhand einer Studie von Clegg et al. aus dem Jahr 1996 [19] einen Anteil von 42,2 %. Clegg et al. bezieht sich dabei auf den Anteil der mit Sulfasalazin behandelten Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis, die im Hinblick auf die Bewertungskriterien zu Gelenkschmerzen und Gelenkschwellung nicht auf eine Therapie mit Sulfasalazin ansprachen. Zusätzlich bildet der pU noch einen Mittelwert (41,65 %). Insgesamt erhält er so eine Anzahl von 18 233 (15 151 bis 21 390) Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit csDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Rechenschritt 4) Erwachsene mit Psoriasis Arthritis, die keine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat aufweisen

Der pU schließt in einem nächsten Schritt die Patientinnen und Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat aus. Er verwendet dazu eine Querschnittsstudie von Calasan et al. aus dem Jahr 2013 [20], in der die Prävalenz einer Methotrexat-Unverträglichkeit bei Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Psoriasis Arthritis untersucht wurde. Dieser Studie entnimmt der pU einen Anteil von 11 % der Patientengruppe mit Methotrexat -Unverträglichkeit und ermittelt so 16 227 (13 484 bis 19 037) Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1, die für eine Therapie mit Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat infrage kommen.

Rechenschritt 5) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils aus dem Jahr 2016 von 86,89 % [16,21] ergeben sich laut pU 14 100 (11 717 bis 16 542) GKV-Patientinnen und -Patienten für Fragestellung 1.

Fragestellung 2

Rechenschritt 1) Erwachsene mit Psoriasis Arthritis, die mit einem bDMARD behandelt wurden

Für Fragestellung 2 kommt der pU in einem ersten Schritt auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis, die mit einem bDMARD behandelt wurden zurück indem er

hierzu erneut den Arzneimittelreport der Barmer GEK [17] heranzieht und einen Anteilswert von 13,8 % ausweist. Er berechnet so 21 545 (18 143 bis 24 946) Patientinnen und Patienten, die mit einem bDMARD behandelt wurden.

Rechenschritt 2) Erwachsene mit Psoriasis Arthritis, die auf ein bDMARD unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben

Den Anteil der Patientengruppe, die auf ein bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, bestimmt der pU anhand von 5 RCTs, die das Ansprechen von Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis auf eine bDMARD-Therapie untersucht haben [22-26]. Der pU verweist darauf, dass in allen RCTs das 70 % Ansprechkriterium des *American Collage of Rheumatology* (ACR70) in Woche 24 verwendet wurde. Die RCTs beziehen sich auf die Wirkstoffe Adalimumab [22], Etanercept [23], Golimumab [26], Ustekinumab [25] und Certolizumab Pegol [24]. Über die Studien hinweg berechnet der pU einen Mittelwert des Ansprechens nach 24 Wochen von 17 %. Im Umkehrschluss nimmt er einen Wert von 83 % der Patientinnen und Patienten an, die unzureichend auf eine bDMARD-Therapie ansprachen. Es ergibt sich eine Anzahl von 17 882 (15 058 bis 20 705) Erwachsenen mit Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf ein bDMARD angesprochen haben. Der pU erläutert, dass es sich dabei um eine Unterschätzung handelt, da Patientinnen und Patienten, die ein bDMARD nicht vertragen haben, unberücksichtigt bleiben.

Rechenschritt 3) Erwachsene mit Psoriasis Arthritis, die keine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat aufweisen

Der pU schließt in einem nächsten Schritt die Patientinnen und Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat aus. Er verwendet dazu eine Querschnittsstudie von Calasan et al. aus dem Jahr 2013 [20], in der die Prävalenz einer Methotrexat-Unverträglichkeit bei Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Psoriasis Arthritis untersucht wurde. Dieser Studie entnimmt der pU einen Anteil von 11 % der Patientengruppe mit Methotrexat-Unverträglichkeit und ermittelt so 15 915 (13 402 bis 18 428) Patientinnen und Patienten in Fragestellung 2, die für eine Therapie mit Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat infrage kommen.

Rechenschritt 4) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils aus dem Jahr 2016 von 86,89 % [16,21] ergeben sich laut pU 13 829 (11 645 bis 16 012) GKV-Patientinnen und -Patienten für Fragestellung 2.

Insgesamt berechnet der pU demnach eine GKV-Zielpopulation von 27 929 (23 362 bis 32 554) Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung beider Fragestellungen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist für beide Fragestellungen rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

Grundsätzlich ist für die Herleitung der Zielpopulation beider Fragestellungen anzumerken, dass sich die vom pU verwendeten Anteilswerte im Grundsatz auf 5 unterschiedliche GKV-Routinedatenanalysen beziehen [12-15,17]. Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Grundgesamtheit, Aktualität und Vorgehensweise, beispielsweise in Bezug auf die Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis. Insbesondere für die Aktualität ist davon auszugehen, dass diese durch veränderte Therapieoptionen deutliche Auswirkungen auf die derzeitige Datenlage hat. Die Übertragung dieser Anteilswerte über mehrere Rechenschritte hinweg ist daher für die gesamte Zielpopulation mit Unsicherheit verbunden.

Für den Ausgangswert seiner Berechnungen setzt der pU mehrere Anteilswerte zur Prävalenz der Psoriasis Arthritis und aktiven Psoriasis Arthritis in Deutschland an (0,16 % bis 0,22 %), denen GKV-Routinedatenanalysen aus der Literatur und vorherigen Dossiers im selben Anwendungsgebiet zugrunde liegen. Zieht man ausschließlich die Prävalenzraten der Psoriasis Arthritis aus den vom pU aufgeführten Quellen heran, ergibt sich eine Spanne von 0,16 % bis 0,29 % und somit eine breitere Spanne als vom pU angegeben. Die Anteilswerte aus der Literatur in Höhe von 0,18 % beziehungsweise 0,16 % stammen zudem aus den Jahren 2005 und 2007 [12,13]. Aktuellere Untersuchungen, wie der vom pU eingereichte Arzneimittelreport der Barmer GEK aus dem Jahr 2015 [17], verweisen in diesem Zusammenhang mit 0,3 % auf höhere Prävalenzen. Die Prävalenz der Psoriasis Arthritis könnte demnach höher liegen, als durch den pU ausgewiesen.

Fragestellung 1

Zu Rechenschritt 3)

Der pU bestimmt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis, die nicht auf eine csDMARD-Therapie ansprechen, anhand von 2 RCTs aus den Jahren 1996 und 2004 [18,19]. Dieser Rechenschritt ist mit Unsicherheit behaftet, da der pU zum einen die Ansprechrate des Wirkstoffs Sulfasalazin berücksichtigt, der gemäß Fachinformation nicht für die Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis zugelassen ist [8]. Zum anderen sind diese Studien aufgrund der mangelnden Aktualität sowie der definierten Ein- und Ausschlusskriterien nur bedingt geeignet, um generelle Aussagen zum Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie zu erlauben. Für Patientinnen und Patienten mit einer Unverträglichkeit gegen ein csDMARD liegen durch die vom pU aufgeführten Studien keine Informationen vor.

Unter der Annahme, dass der vom pU ausgewiesene Anteilswert für das Nichtansprechen auch auf andere Therapien mit nicht biologischen DMARDs übertragen werden kann, liegt für Fragestellung 1 insgesamt eine Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, da der pU die Patientengruppe mit einer Unverträglichkeit gegen csDMARD nicht berücksichtigt.

Fragestellung 2

Zu Rechenschritt 2)

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem bDMARD ansprechen ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Der pU verwendet als Ansprechkriterium alleinig den ACR70, der in verschiedenen klinischen Studien erhoben wurde. Krankheitsspezifische Instrumente, die mit dem ACR70 kombiniert werden können, berücksichtigt er in diesem Zusammenhang nicht.

Der pU merkt an, dass aus seinem Vorgehen zur Herleitung der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2 eine Unterschätzung hervorgeht, da Patientinnen und Patienten mit einer Unverträglichkeit gegen ein bDMARD nicht berücksichtigt werden. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU rechnet für die Prävalenz der Psoriasis Arthritis mit einer ähnlichen Entwicklung wie für die Psoriasis. Auf Grundlage des Dossiers zur Nutzenbewertung von Secukinumab schätzt er eine jährliche Wachstumsrate von 1,1 % [15]. Er weist jedoch darauf hin, dass eine alleinige Prognose auf Basis der Prävalenzrate mit Unsicherheit behaftet ist, da weitere Faktoren, wie die allgemeine Bevölkerungsentwicklung oder die Verfügbarkeit spezifischer Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten, sich auf die Anzahl der neudiagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis auswirken können.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem csDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Tofacitinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, angepasst (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel

des G-BA vom 11.09.2018). Die ursprünglich festgelegte Vergleichstherapie wurde dabei wie folgt erweitert:

- Fragestellung 1: ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat, erweitert um den TNF-alpha-Hemmer Certolizumab Pegol.
- Fragestellung 2: der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat, erweitert um Certolizumab Pegol oder Secukinumab oder Ustekinumab.

Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers, sind im Dossier keine Angaben zu den Kosten von Certolizumab Pegol, Secukinumab und Ustekinumab enthalten.

Der pU verweist für Tofacitinib darauf, dass sich die Angaben jeweils sowohl auf eine Monotherapie als auch auf eine Kombinationstherapie mit Methotrexat beziehen. Gemäß Fachinformation ist Tofacitinib zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei Erwachsenen, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben jedoch nur in Kombination mit Methotrexat indiziert [7].

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [7,27-31]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Dies wird im Folgenden als Erhaltungstherapie bezeichnet.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [7,27-31].

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.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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) [7,27-31]. Diese sind für die Betrachtung der Erhaltungstherapie nicht relevant. Ebenfalls setzt der pU für Tofacitinib, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die gemäß der entsprechenden Fachinformationen lediglich empfohlen werden (z. B. regelmäßige Hautuntersuchungen) [7,27-30].

Für Tofacitinib vernachlässigt der pU Untersuchungen auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektionen in den Folgejahren, die gemäß Fachinformation während der Anwendung anfallen [7].

Für Infliximab setzt der pU einen Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Die Angaben sind nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Tofacitinib mit 15 736,27 € und von Methotrexat mit 91,72 € bis 219,94 € pro Patientin und Patient. Die Angaben enthalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind für Tofacitinib und Methotrexat plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 11 dargestellt. Sie entsprechen für Adalimumab, Etanercept und Golimumab, gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat, jeweils den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten von Infliximab, gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten von Adalimumab, Etanercept und Golimumab, gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat, sind plausibel. Für Infliximab stellen die Arzneimittelkosten aufgrund des zu hoch angesetzten durchschnittlichen Körpergewichts eine Überschätzung dar.

Für Tofacitinib, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Methotrexat berücksichtigt der pU Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben [7,27-31]. Für Tofacitinib vernachlässigt der pU Untersuchungen auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektionen in den Folgejahren, die gemäß Fachinformation während der Anwendung anfallen [7].

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Infliximab plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass neben Tofacitinib weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen und daher eine quantitative Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden kann.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt liegt für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell eine Unterschätzung vor. Diese ist zum einen auf die Vernachlässigung der Patientengruppe mit einer Unverträglichkeit gegen eine DMARD-Therapie in beiden Fragestellungen zurückzuführen. Zum anderen ist darauf hinzuweisen, dass aktuellere Analysen hinsichtlich der Prävalenz der Psoriasis Arthritis [17] auf höhere Anteilswerte verweisen, als durch den pU angegeben. Es ist in diesem Zusammenhang davon auszugehen, dass veränderte Therapieoptionen deutliche Auswirkungen auf die derzeitige Datenlage haben und somit ältere Datenquellen nicht auf die heutige Versorgungssituation übertragbar sein könnten. Unter Berücksichtigung von Prävalenzraten, die sich ausschließlich auf die Psoriasis Arthritis beziehen, ergibt sich zudem auf Grundlage der vom pU verwendeten Quellen eine höhere Obergrenze.

Die Arzneimittelkosten von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat sowie Adalimumab, Etanercept und Golimumab, gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat, sind plausibel. Für Infliximab stellen die Arzneimittelkosten aufgrund des zu hoch angesetzten durchschnittlichen Körpergewichts eine Überschätzung dar.

Für Tofacitinib, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Methotrexat berücksichtigt der pU Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben [7,27-31]. Für Tofacitinib berücksichtigt der pU gleichzeitig nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen [7].

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Infliximab sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
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	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf ein vorangegangenes DMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, davon:	27 929 (23 362 bis 32 554)	Insgesamt liegt für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell eine Unterschätzung vor. Diese ist zum einen auf die Vernachlässigung der Patientengruppe mit einer Unverträglichkeit gegen eine DMARD-Therapie in beiden Fragestellungen zurückzuführen. Zum anderen ist darauf hinzuweisen, dass aktuellere Analysen hinsichtlich der Prävalenz der Psoriasis Arthritis [17] auf höhere Anteilswerte verweisen, als durch den pU angegeben. Es ist in diesem Zusammenhang davon auszugehen, dass veränderte Therapieoptionen deutliche Auswirkungen auf die derzeitige Datenlage haben und somit ältere Datenquellen nicht auf die heutige Versorgungssituation übertragbar sein könnten. Unter Berücksichtigung von Prävalenzraten, die sich ausschließlich auf die Psoriasis Arthritis beziehen, ergibt sich zudem auf Grundlage der vom pU verwendeten Quellen eine höhere Obergrenze.
	Erwachsene, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b (Fragestellung 1)	14 100 (11 717 bis 16 542)	
	Erwachsene, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	13 829 (11 645 bis 16 012)	
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation b: Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a)})	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € ^{b)}	Kommentar
Tofacitinib ^{c, d)}	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und Fragestellung 2)	15 736,27	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben. Gleichzeitig berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Adalimumab ^{c)}		21 584,82	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben.
Etanercept ^{c)}		17 445,40	
Golimumab ^{c)}		20 232,80	
Infliximab ^{e)}		22 477,41	Die Arzneimittelkosten stellen aufgrund eines zu hoch angesetzten Gewichts eine Überschätzung dar. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Infliximab sind plausibel.
Methotrexat ^{c)}	91,72 bis 219,94	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben.	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

- a: Für Fragestellung 1 hat der G-BA einen TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und um Certolizumab Pegol erweitert. Für Fragestellung 2 hat der G-BA einen Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und um Certolizumab Pegol oder Secukinumab oder Ustekinumab erweitert. Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers, sind im Dossier keine Angaben zu den Kosten von Certolizumab Pegol, Secukinumab und Ustekinumab enthalten.
- b: Angaben des pU
- c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
- d: Gemäß Fachinformation ist Tofacitinib nur in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei Erwachsenen, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben [7].
- e: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
- bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan von Tofacitinib beschrieben. Es sind aktuell keine über die in den Produktinformationen spezifizierten Routine-pharmakovigilanzaktivitäten hinausgehenden, zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen erforderlich.“

Dosierung

Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg oral zweimal täglich.

Anwendungsgebiet B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

Die empfohlene Dosis zur Einleitung der Therapie beträgt zweimal täglich 10 mg oral über einen Zeitraum von 8 Wochen und zweimal täglich 5 mg für die Erhaltungstherapie.

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken haben, können Tofacitinib-Tabletten zerkleinert mit Wasser einnehmen.

Dosisanpassung

Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat nicht erforderlich.

Anwendungsgebiet B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

Bei Patienten, bei denen bis Woche 8 kein ausreichender Therapieerfolg erzielt wird, kann die Einleitungsdosis von zweimal täglich 10 mg um weitere 8 Wochen verlängert werden (insgesamt 16 Wochen), gefolgt von zweimal täglich 5 mg als Erhaltungstherapie. Bei Patienten, die bis Woche 16 keinen Therapieerfolg zeigen, sollte die Einleitungstherapie mit Tofacitinib beendet werden.

Bei einigen Patienten, z. B. solchen, bei denen eine vorhergehende Therapie mit TNF- α -Antagonisten versagt hatte, sollte in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit zweimal täglich 10 mg in der Erhaltungsphase fortzusetzen, um den Therapieeffekt aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Patienten, bei denen das Ansprechen während der Erhaltungstherapie mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib nachlässt, könnten von einer Dosiserhöhung auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib profitieren.

Bei Patienten, die auf eine Behandlung mit Tofacitinib angesprochen haben, können Kortikosteroide gemäß Behandlungsstandard reduziert und/oder abgesetzt werden.

Erneute Behandlung bei CU

Falls die Therapie unterbrochen wird, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Tofacitinib in Betracht gezogen werden. Sofern es zu einem Verlust des Ansprechens kam, kann eine erneute Einleitung der Therapie mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erwogen werden. In klinischen Studien wurde die Behandlung bis zu 1 Jahr lang unterbrochen. Die Wirksamkeit kann durch 8-wöchige Behandlung mit zweimal täglich 10 mg wieder erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit Tofacitinib zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Bei dosisbezogenen anomalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung richten sich nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) unter 750 Zellen/mm³ oder einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ oder Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Tofacitinib-Dosis sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angegebene Dosis bei normaler Nierenfunktion 5 mg zweimal täglich beträgt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angegebene Dosis bei normaler Nierenfunktion 10 mg zweimal täglich beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Dosis sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angegebene Dosis bei normaler Leberfunktion 5 mg zweimal täglich beträgt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angegebene Dosis bei normaler Leberfunktion 10 mg zweimal täglich beträgt. Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die Datenlage begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Anwendungsgebiete A (aktive PsA) und B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendungsgebiete A (aktive PsA) und B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Pfizer. Efficacy and safety of tofacitinib in psoriatic arthritis: comparator study (OPAL BROADEN): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.07.2017 [Zugriff: 20.09.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877668>.
4. Mease P, Hall S, FitzGerald O, Van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. N Engl J Med 2017; 377(16): 1537-1550.
5. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1992; 35(5): 498-502.
6. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006; 54(8): 2665-2673.
7. Pfizer. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ 5 mg / 10 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2018. 2018.
8. Medac. Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 02.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Sanofi. Arava 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 02.10.2018]. URL: <https://mein.sanofi.de/produkte/Arava/Downloads?id=9d92f465-c708-488b-8f51-fe07ad842e74>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis Arthritis): zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/379/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].

12. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland: Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. *Gesundheitswesen* 2011; 73(5): 308-313.
13. Augustin M, Schäfer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M. Systemic treatment with corticosteroids in psoriasis: health care provision far beyond the S3-guidelines. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(10): 833-838.
14. Celgene. Dossier zur Nutzenbewertung Apremilast (Otezla); Modul 3B: Psoriasis-Arthritis [online]. 2015 [Zugriff: 18.09.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-790/2015-02-13_Modul3B_Apremilast.pdf.
15. Novartis Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung Secukinumab (Cosentyx): Modul 3B: aktive PsA [online]. 2015 [Zugriff: 18.09.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1270/2015-12-11_Modul3B_Secukinumab.pdf.
16. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2017: Bevölkerung, Familien, Lebensformen (Stand: 31.12.2015) [online]. 31.12.2015 [Zugriff: 11.01.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile.
17. Grandt D, Schubert I (Ed). *Arzneimittelreport 2016: Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit*. Siegburg: Asgard-Verlag; 2016. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Band 39).
18. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P et al. 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; 50(6): 1939-1950.
19. 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(12): 2013-2020.
20. Calasan 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.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2017 [Zugriff: 15.01.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf.
22. 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 Rheum* 2005; 52(10): 3279-3289.

23. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2264-2272.
24. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 48-55.
25. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C 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(9894): 780-789.
26. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60(4): 976-986.
27. AbbVie. Fachinformation Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 15.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. MSD Sharp & Dohme. Simponi 50 mg Injektionslösung, vorgefüllter Injektor/Fertigspritze: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 07.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
29. Hexal. Fachinformation: Erelzi 50 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 11.2017. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Erelzi-50-mg-Injektionsloesung-im-Fertigpen_1047673/fachinformation#.
30. MSD Sharp Dohme. REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 07.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
31. Hexal. Fachinformation: MTX HEXAL 10 mg Tabletten [online]. 10.2016. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/MTX-HEXAL-10-mg-Tabletten_117469/fachinformation.
32. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 26.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jaqueline	ja	nein /nein	ja /nein	nein /nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	ja	ja /nein	nein /nein	nein /nein	ja	nein	ja
Kunz, Hans- Detlev; Deutscher Psoriasis Bund e. V.	ja	nein /nein	nein /nein	ja /nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?