

IQWiG-Berichte – Nr. 722

**Tofacitinib
(Psoriasis Arthritis) –
Addendum zum Auftrag A18-51**

Addendum

Auftrag: A19-03
Version: 1.0
Stand: 01.02.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Tofacitinib (Psoriasis Arthritis) – Addendum zum Auftrag A18-51

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

07.01.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-03

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Sascha Abbas
- Petra Kohlepp
- Regine Potthast
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Tofacitinib, Arthritis Psoriatica, Nutzenbewertung, NCT01877668

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Relevante Teilpopulation der Studie OPAL BROADEN.....	2
2.2 Patientencharakteristika und Verzerrungspotenzial auf Studienebene	3
2.3 Ergebnisse	4
2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte	4
2.3.2 Verzerrungspotenzial.....	7
2.3.3 Ergebnisse.....	9
2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	15
2.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene und Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	17
2.5 Zusammenfassung.....	21
3 Literatur	22
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	23
Anhang B – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Morbidität	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab (relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten, die Methotrexat als Begleitmedikation erhalten haben).....	3
Tabelle 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab	4
Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – OPAL BROADEN, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab	6
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab.....	8
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab.....	10
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab	11
Tabelle 7: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab	16
Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib vs. Adalimumab	18
Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab	20
Tabelle 10: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
Tabelle 11: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab (Patientinnen und Patienten, die Methotrexat als Begleitmedikation erhalten haben).....	23
Tabelle 12: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab (Patientinnen und Patienten, die Methotrexat als Begleitmedikation erhalten haben).....	23
Tabelle 13: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab (Patientinnen und Patienten, die Methotrexat als Begleitmedikation erhalten haben).....	24
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, dichotom – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab (Patientinnen und Patienten, die Methotrexat als Begleitmedikation erhalten haben).....	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
csDMARD	konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
DSS	Dactylitis Severity Score
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISI	Itch Severity Item
KI	Konfidenzintervall
LEI	Leeds Enthesitis Index
LOCF	Last Observation carried forward
MCS	Mental Component Summary
MDA	Minimal Disease Activity
MMRM	gemischtes Modell mit wiederholten Messungen
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NRS	Numeric Rating Scale
PAAP	Patient's Assessment of Arthritis Pain
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PCS	Physical Component Summary
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC	Swollen Joint Count
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
TJC	Tender Joint Count
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.01.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-51 (Tofacitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier Ergebnisse der Gesamtpopulation der beiden Studienarme zum Vergleich von Tofacitinib in der Dosierung von 5 mg/Tag und Adalimumab der Studie OPAL BROADEN vorgelegt [2]. Die Dossierbewertung kam zu dem Ergebnis, dass die vom pU vorgelegten Daten aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei > 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nicht ausreichen, um verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen [1]. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3,4] und nach der mündlichen Anhörung [5] hat der pU ergänzende Auswertungen der Studie OPAL BROADEN nachgereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der für die Studie OPAL BROADEN nachgereichten Unterlagen beauftragt. Insbesondere sollen die Analysen nachbewertet werden, in denen nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die als Begleitmedikation zu Tofacitinib und Adalimumab Methotrexat erhalten haben.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Relevante Teilpopulation der Studie OPAL BROADEN

Die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung von Tofacitinib war die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Der pU hat für diese Fragestellung die Studie OPAL BROADEN vorgelegt.

Das Design der Studie OPAL BROADEN ist in der Dossierbewertung A18-51 beschrieben [1]. 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 (Tumornekrosefaktor)-Hemmern. 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 randomisiert zugeteilt, wobei für die vorliegende Bewertung ausschließlich die Studienarme Tofacitinib 5 mg (n = 107) und Adalimumab 40 mg (n = 106) relevant sind. 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.

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 [6] 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 (insbesondere Sulfasalazin, Leflunomid und Hydroxychloroquin). Im Dossier hat der pU für die Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse aller Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme herangezogen [2]. Um verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen, sind jedoch Auswertungen für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die Tofacitinib bzw. Adalimumab jeweils in Kombination mit Methotrexat erhalten haben, erforderlich. Der pU hat im Stellungnahmeverfahren und nach der mündlichen Anhörung Auswertungen der Population nachgereicht, die ausschließlich Methotrexat zu Studienbeginn erhalten hat und diese Medikation zusätzlich zur Studienmedikation im Studienverlauf fortgeführt hat.

Diese Teilpopulation der Studie OPAL BROADEN wird als relevant für Fragestellung 1 der Nutzenbewertung von Tofacitinib angesehen. Die Ergebnisse für diese relevante Teilpopulation werden im Folgenden dargestellt und bewertet.

2.2 Patientencharakteristika und Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der vom pU in der Stellungnahme nachgereichten relevanten Teilpopulation.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab (relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten, die Methotrexat als Begleitmedikation erhalten haben)

Studie Charakteristika Kategorie	Tofacitinib	Adalimumab
OPAL BROADEN	N ^a = 91	N ^a = 79
Alter [Jahre], MW (SD)	49 (13)	47 (12)
Geschlecht [w / m], %	52 / 48	44 / 56
Ethnie, n (%)		
weiß	89 (97,8)	77 (97,5)
andere ^b	2 (2,2) ^c	2 (2,5) ^c
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	7,25 (8,05)	5,06 (5,51)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^d , MW (SD)	21,38 (13,21)	17,27 (11,45)
Anzahl geschwollener Gelenke ^d , MW (SD)	12,59 (9,33)	10,18 (8,58)
Enthesitis (LEI > 0), n (%)	63 (69,2)	56 (70,9)
Daktylitis (DSS > 0) ^e , n (%)	51 (56,0)	41 (51,9)
Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (Spondylitis bei Screening und BASDAI > 0 zu Studienbeginn), n (%)	21 (23,1)	8 (10,1)
PASI Score (nur für Patientinnen und Patienten mit BSA ≥ 3 % und PASI > 0 zu Studienbeginn), MW (SD) ^f	8,35 (8,59) ^g	9,57 (9,09) ^g
BSA ≥ 3 %, n (%) ^h	70 (76,9)	60 (75,9)
NAPSI > 0, n (%)	k. A. ⁱ	k. A. ⁱ
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^j	k. A. ^j
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: umfasst Asiaten und die Kategorie andere c: eigene Berechnung d: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke: basierend auf 68 Gelenken bzw. Anzahl geschwollener Gelenke: basierend auf 66 Gelenken e: fehlende Angabe zu 1 Patientin oder Patient im Tofacitinibarm f: Gemäß Studienprotokoll wurde der PASI nicht für Patientinnen und Patienten mit einem Baseline BSA < 3 % erhoben. g: bezogen auf N (Tofacitinib) = 70; N (Adalimumab) = 59 h: fehlende Angabe zu jeweils 1 Patientin oder Patient pro Arm i: Angabe der Gesamtpopulation als n / N: Tofacitinib: 81 / 107 (75,7 %^c); Adalimumab: 89 / 106 (84,0 %^c) j: Angabe der Gesamtpopulation als n / N: Tofacitinib: 11 / 107 (10,3 %); Adalimumab: 12 / 106 (11,3 %) BSA: Body Surface Area; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; k. A.: keine Angabe; DSS: Dactylitis Severity Score; LEI: Leeds Enthesitis Index; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area Severity Index; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel knapp 50 Jahre alt und bis auf wenige Patientinnen und Patienten weiß. Zwischen den Studienarmen zeigen sich in einzelnen Merkmalen (z. B. Geschlecht, Daktylitis zu Studienbeginn) in der relevanten Teilpopulation Unterschiede, die sich auch bereits in der Gesamtpopulation aller Patientinnen und Patienten der Studie OPAL BROADEN zeigen.

Tabelle 2 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
OPAL BROADEN	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	niedrig
<p>a: Gemäß Fachinformation von Adalimumab sollte die Fortsetzung der Therapie bei Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 12 Wochen nicht ansprechen, überdacht werden [7]. Es ist unklar, ob die Fortsetzung der Therapie nach 12 Wochen aufgrund von Nichtansprechen überdacht wurde. In der Gesamtpopulation haben 2 Patientinnen und Patienten im Adalimumabarm aufgrund von unzureichendem klinischen Ansprechen die Studie abgebrochen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 12 Wochen nicht angesprochen haben, ist aber unklar.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird mit niedrig bewertet.

2.3 Ergebnisse

Die Bewertung erfolgt auf Basis der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten der Studie OPAL BROADEN, die als Begleitmedikation zu Tofacitinib und Adalimumab Methotrexat erhalten haben.

2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollen folgende patientenrelevanten Endpunkte eingehen

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - minimale Krankheitsaktivität (Minimal Disease Activity [MDA])
 - körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI])

- Enthesitis (Leeds Enthesitis Index [LEI])
- Daktylitis (Daktylitis Severity Score [DSS])
- psoriatischer Nagelbefall (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI])
- Hautsymptomatik (Psoriasis Area Severity Index [PASI])
- Juckreiz (Itch Severity Item [ISI] Numeric Rating Scale [NRS])
- arthritsbedingter Schmerz (Patient's Assessment of Arthritis Pain [PAAP] visuelle Analogskala [VAS])
- patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (VAS Psoriasis Arthritis)
- Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT-Fatigue])
- Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI])
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken (Tender Joint Count [TJC]68)
- Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken (Swollen Joint Count [SJC]66)
- Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - generische gesundheitsbezogene Lebensqualität (Short Form-36 Health Survey [SF-36])
 - krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI])
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 - schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Die Auswahl weicht von der des pU ab, der im Dossier teils weitere Endpunkte betrachtet hat oder in dieser Bewertung betrachtete Endpunkte nicht herangezogen hat.

Beispielsweise betrachtet der pU in seinem Dossier mehrere visuelle Analogskalen, die die Patientin oder den Patienten zu Ihrem Befinden bezüglich der Psoriasis, der Arthritis und der Psoriasis Arthritis getrennt befragen. In der vorliegenden Bewertung wird nur eine VAS, nämlich die zur Psoriasis Arthritis, herangezogen.

Tabelle 3 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – OPAL BROADEN, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab

Studie	Endpunkte																			
	Gesamtmortalität	Minimale Krankheitsaktivität (MDA)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Enthesitis (LEI)	Daktylitis (DSS)	Psoriatischer Nagelbefall (NAPSI)	Hautsymptomatik (PASI)	Juckreiz (ISI NRS)	Arthritisbedingter Schmerz (PAAP VAS)	Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (VAS Psoriasis Arthritis)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI)	Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^c	
OPAL BROADEN	j	j	j	j	j	n ^a	n ^a	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	
<p>a: keine verwertbaren Daten vorhanden; siehe Anhang B</p> <p>b: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke: basierend auf 68 Gelenken bzw. Anzahl geschwollener Gelenke: basierend auf 66 Gelenken</p> <p>c: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)“.</p> <p>BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DSS: Dactylitis Severity Score; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessemnt of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ISI: Itch Severity Item; j: ja; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: Minimal Disease Activity; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numerical Rating Scale; PAAP: Patient’s Assessment of Arthritis Pain; PASI: Psoriasis Area Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>																				

Kommentar zu Endpunkten und Operationalisierungen

Der pU stellt im Dossier eine Vielzahl von Maßen zur Messung der Krankheitsaktivität dar. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der MDA als übergreifender Krankheitsaktivitäts-Score dargestellt [8]. Der MDA umfasst die wichtigsten der für die Psoriasis Arthritis relevanten Endpunkte und ist geeignet das Therapieziel minimale Krankheitsaktivität abzubilden [9]. Darüber hinaus liegt für diesen ein prädefiniertes Kriterium für die minimale Krankheitsaktivität vor. Die weiteren vom pU herangezogenen Maße der Krankheitsaktivität werden in der Bewertung nicht herangezogen, da sie teils redundante Informationen liefern, nur für rheumatoide Arthritis entwickelt wurden bzw. nur die rheumatologische Krankheitsaktivität abbilden, Messungen des C-reaktives Proteins beinhalten oder post hoc definierte Kriterien verwenden.

Bei der Auswahl der für die Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierungen wurden die präspezifizierten mittleren Änderungen herangezogen, es sei denn es liegen Operationalisierungen für validierte oder etablierte Responsekriterien vor.

Kommentar zu vom pU vorgelegten Auswertungsarten

Der pU legt für binäre Endpunkte mit Ausnahme von UEs und Gesamtmortalität jeweils 3 Auswertungen mit Angaben zum relativen Risiko vor. Diese sind: 1. Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte, 2. mit per LOCF (Last Observation carried forward) ersetzten Daten und 3. eine Analyse, für die ein fehlender Wert zu Monat 12 als Nichtansprechen gewertet wurde, unabhängig vom Ansprechen zu früheren Zeitpunkten (NRI, Non-Responder-Imputation). Für alle Endpunkte gilt, dass sich in keiner der 3 Analysen ein statistisch signifikanter Effekt ergibt. Die Wahl der Auswertungsart hat somit keine Auswirkungen auf das Ergebnis der Nutzenbewertung. In der vorliegenden Bewertung wird die Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte dargestellt.

Für stetig ausgewertete Endpunkte stellt der pU 3 Auswertungen dar: 1. eine direkte Analyse der beobachteten Werte ohne Ersetzung und ohne Regressionsmodell, 2. eine Kovarianzanalyse mit LOCF-Ersetzung und 3. ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (MMRM). Das MMRM wird als am geeignetsten erachtet und dargestellt.

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 4 beschreibt das endpunktübergreifende und endpunktspezifische Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab

Studie	Studienebene	Endpunkte																		
		Gesamtmortalität	Minimale Krankheitsaktivität (MDA)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Enthesitis (LEI)	Daktylitis (DSS)	Psoriatischer Nagelbefall (NAPSI)	Hautsymptomatik (PASI)	Juckreiz (ISI NRS)	Arthritisbedingter Schmerz (PAAP VAS)	Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (VAS Psoriasis Arthritis)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI)	Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^a
OPAL BROADEN	N	N	H ^b	H ^b	H ^c	H ^c	-	-	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^b	N	N	N

a: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)“.

b: > 10% der Patientinnen und Patienten fehlen in der Auswertung.

c: Es fehlen vermutlich bis zu 11 % der Patienten und Patientinnen vollständig in der Auswertung.

-: keine verwertbaren Daten vorhanden, siehe Anhang B

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DSS: Dactylitis Severity Score; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; H: hoch; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ISI: Itch Severity Item; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: Minimal Disease Activity; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numerical Rating Scale; PAAP: Patient’s Assessment of Arthritis Pain; PASI: Psoriasis Area Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtmortalität, SUE, Abbruch wegen UE und den spezifischen UEs wird mit niedrig bewertet.

In den Auswertungen per relativem Risiko (ohne Ersetzung fehlender Werte) zu minimaler Krankheitsaktivität (MDA), körperlichem Funktionsstatus (HAQ-DI) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) fehlen mehr als 10 % der Patientinnen und Patienten. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Für die Endpunkte Enthesitis (LEI), Daktylitis (DSS), Juckreiz (ISI NRS), arthritsbedingter Schmerz (PAAP VAS), patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (VAS Psoriasis Arthritis), Fatigue (FACIT-Fatigue), Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI), Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke (TJC68 und SJC66) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) ausgewertet per gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM), ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung eingehen, unklar. Es fehlen vermutlich bis zu 11 % der Patienten und Patientinnen vollständig in der Auswertung. Zu Zeitpunkten vor Monat 12 fehlen gegebenenfalls Werte von weiteren Patienten. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse dieser Endpunkte als hoch eingestuft.

2.3.3 Ergebnisse

Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Tofacitinib und Adalimumab für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Methotrexat als Begleitmedikation erhalten haben, zusammen.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib		Adalimumab		Tofacitinib vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
OPAL BROADEN					
Mortalität					
Gesamtmortalität	91	0 (0)	79	0 (0)	n. b.
Morbidität^a					
minimale Krankheitsaktivität (MDA) ^b	82	36 (43,9)	70	29 (41,4)	1,06 [0,73; 1,54]; 0,759
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung $\geq 0,35$)	82	53 (64,6)	70	36 (51,4)	1,26 [0,95; 1,66]; 0,108
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a					
DLQI (≤ 1)	82	41 (50,0)	70	33 (47,1)	1,06 [0,76; 1,47]; 0,726
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	91	61 (67,0)	79	59 (74,7)	–
SUEs	91	7 (7,7)	79	8 (10,1)	0,76 [0,29; 2,00]; 0,578
Abbruch wegen UEs	91	5 (5,5)	79	4 (5,1)	1,09 [0,30; 3,90]; 0,900
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	91	36 (39,6)	79	34 (43,0)	0,92 [0,64; 1,32]; 0,646
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	91	0 (0)	79	1 (1,3)	n. b.
<p>a: Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte; 2 weitere Analysen mit Angaben zum relativen Risiko ergeben ebenfalls nicht statistisch signifikante Effekte für alle Endpunkte: 1 Analyse auf per LOCF ersetzten Daten und 1 Analyse, für die ein fehlender Wert zu Monat 12 als Nichtansprechen gewertet wurde, unabhängig vom Ansprechen zu früheren Zeitpunkten.</p> <p>b: Für die Einstufung als MDA-Ansprecher müssen mindestens 5 der folgenden 7 Kriterien erfüllt sein: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken ≤ 1; Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken ≤ 1; PASI Score ≤ 1 oder BSA ≤ 3 %; Schmerz (VAS) ≤ 15 mm; patientenberichtete Krankheitsaktivität (VAS Arthritis) ≤ 20 mm; HAQ-DI-Score (körperlicher Funktionsstatus) $\leq 0,5$; LEI-Score (Enthesitis) ≤ 1</p> <p>BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; LOCF: Last Observation carried forward; MDA: Minimal Disease Activity; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; PASI: Psoriasis Area Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib			Adalimumab			Tofacitinib vs. Adalimumab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
OPAL BROADEN							
Morbidität							
Enthesitis (LEI) ^c	82	1,74 (1,67)	-1,14 (0,14)	70	1,70 (1,52)	-1,18 (0,15)	0,04 [-0,33; 0,40]; 0,838
Daktylitis (DSS) ^c	81	5,28 (7,50)	-4,60 (0,40)	70	4,63 (7,32)	-3,74 (0,43)	-0,86 [-1,91; 0,19]; 0,108
Juckreiz (ISI NRS) ^c	82	4,51 (2,90)	-2,37 (0,24)	70	3,89 (2,86)	-2,09 (0,26)	-0,28 [-0,94; 0,38]; 0,397
arthritsbedingter Schmerz (PAAP VAS) ^c	82	55,31 (23,24)	-29,92 (2,64)	69	51,90 (21,77)	-23,47 (2,89)	-6,45 [-13,62; 0,73]; 0,078
patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (VAS PsA) ^c	82	62,50 (20,74)	-32,50 (2,64)	70	60,87 (24,30)	-26,45 (2,85)	-6,05 [-13,16; 1,05]; 0,095
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^e	82	27,95 (10,35)	9,23 (1,02)	70	30,34 (11,18)	6,63 (1,11)	2,60 [-0,16; 5,36]; 0,065
Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI) ^c	82	5,69 (2,09)	-2,80 (0,24)	70	5,36 (2,09)	-2,35 (0,26)	-0,45 [-1,10; 0,21]; 0,180
Anzahl druck- schmerzhafter Gelenke ^{c, d}	82	21,39 (13,21)	-15,52 (1,12)	70	17,27 (11,45)	-12,19 (1,21)	-3,33 [-6,42; -0,25]; 0,034
Anzahl geschwollener Gelenke ^{c, d}	82	12,59 (9,33)	-9,77 (0,54)	70	10,18 (8,58)	-7,81 (0,58)	-1,96 [-3,43; -0,50]; 0,009
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e	82	50,70 (22,11)	23,08 (2,29)	70	52,99 (19,27)	16,29 (2,48)	6,79 [0,57; 13,01]; 0,033 Hedges'g: 0,33 [0,00; 0,65]; 0,048
SF-36^c							
körperlicher Summenscore (PCS)	82	35,52 (8,17)	7,88 (0,87)	70	35,88 (8,77)	7,50 (0,94)	0,38 [-1,97; 2,72]; 0,751
psychischer Summenscore (MCS)	82	40,21 (10,14)	5,67 (1,10)	70	42,70 (11,43)	4,43 (1,19)	1,24 [-1,75; 4,23]; 0,415

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab (Fortsetzung)

<p>a: Patientinnen und Patienten mit Wert zu Monat 12; Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM-Auswertung; der pU hat zudem für jeden Endpunkt 2 weitere Arten des Umgangs mit fehlenden Werten vorgelegt (ohne Ersetzung fehlender Werte und ohne Modell; ANCOVA mit LOCF); bei diesen Analysen ergaben sich in keinem Fall statistisch signifikante Unterschiede, sofern sich im herangezogenen MMRM-Modell statistisch nicht signifikanten Ergebnissen oder klar irrelevanten Effekten (EQ-5D VAS) zeigten.</p> <p>c: Negative Änderungen bedeuten Verbesserung; eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib.</p> <p>d: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke: basierend auf 68 Gelenken bzw. Anzahl geschwollener Gelenke: basierend auf 66 Gelenken</p> <p>e: Positive Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet ein Vorteil für die Tofacitinib.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DSS: Dactylitis Severity Score; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ISI: Itch Severity Item; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; NRS: Numerical Rating Scale; PAAP: Patient's Assessment of Arthritis Pain; PCS: Physical Component Summary; PsA: Psoriasis Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen jeweils Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die weiteren Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor.

Mortalität

Gesamtmortalität

Während des Studienzeitraums trat kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidity

Minimale Krankheitsaktivität (MDA)

Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität erhoben mit dem MDA zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

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

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Enthesitis (LEI)

Für den Endpunkt Enthesitis erhoben mit dem LEI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Daktylitis (DSS)

Für den Endpunkt Daktylitis erhoben mit dem DSS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Psoriatischer Nagelbefall (NAPSI)

Für den Endpunkt psoriatischer Nagelbefall erhoben mit dem NAPSI liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Anhang B). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Die Ergebnisse zum NAPSI sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

Hautsymptomatik (PASI)

Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Anhang B). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Die Ergebnisse zum PASI sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

Juckreiz (ISI NRS)

Für den Endpunkt Juckreiz erhoben mit einer NRS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Arthritisbedingter Schmerz (PAAP VAS)

Für den Endpunkt arthritisbedingter Schmerz erhoben mit einer VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (VAS Psoriasis Arthritis)

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

ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans erhoben mit dem BASDAI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken zeigt sich bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib. Es ergibt sich für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab.

Anzahl geschwollener Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken zeigt sich bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib. Weiterhin besteht für die Anzahl geschwollener Gelenke eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (siehe Abschnitt 2.3.4). Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab. Für Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den SF-36 werden die Mental Component Summary (MCS; mentale Summenskala) und die Physical Component Summary (PCS; körperliche Summenskala) getrennt betrachtet. Es zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

DLQI

Für den DLQI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist somit nicht belegt.

2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren herangezogen:

- Geschlecht (weiblich / männlich) und
- Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score [PASDAS]; $< 5,4$ / $\geq 5,4$). Ein PASDAS-Score $\geq 5,4$ entspricht einer hohen Krankheitsaktivität [10].

Der pU legt im Dossier darüber hinaus Subgruppenergebnisse nach Alter (< 60 / ≥ 60 Jahre) und Region (Westeuropa / Russland und Osteuropa / Rest der Welt) vor. Diese

Subgruppeneinteilungen weichen von der im statistischen Analyseplan prädefinierten Einteilung ab (Alter [$< 65 / \geq 65$ Jahre], Region [USA und Kanada / Australien und Westeuropa / Russland und Osteuropa / Rest der Welt]). Der pU argumentiert die Abweichung vom statistischen Analyseplan damit, dass zu wenige Patienten in die jeweiligen Subgruppen eingehen. Dies ist zwar zunächst nachvollziehbar, dennoch liefert er keine inhaltliche Begründung für die neue Einteilung. Daher werden diese Subgruppen nicht betrachtet.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Der Begriff „relevanter Effekt“ bezieht sich hierbei auch darauf, dass der Effekt (bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten) nicht nur geringfügig ist.

Tabelle 7 fasst die Subgruppenergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie OPAL BROADEN zusammen.

Tabelle 7: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Tofacitinib			Adalimumab			Tofacitinib vs. Adalimumab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
OPAL BROADEN							
Anzahl geschwollener Gelenke^{b, c}							
Krankheitsaktivität (PASDAS)							
< 5,4	22	7,30 (4,69)	-5,32 (3,03)	23	7,13 (4,64)	-6,26 (4,73)	0,94 [-1,37; 3,25]; 0,424
$\geq 5,4$	59	14,51 (9,86)	-12,22 (9,83)	47	11,51 (9,56)	-7,36 (6,30)	-4,86 [-7,95; -1,77]; 0,002
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,003 ^d
a: Patientinnen und Patienten mit Wert zu Monat 12; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Negative Änderungen bedeuten Verbesserung; eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib. c: Anzahl geschwollener Gelenke: basierend auf 66 Gelenken d: nach pU: p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-Test auf Heterogenität für stetige Endpunkte KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Morbidität

Anzahl geschwollener Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tofacitinib. Es ergibt sich für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zeigt sich bei diesem Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

2.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene und Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Auf Basis der in Abschnitt 2.3 präsentierten Datenlage wird für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 8).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke

Der pU legt im Dossier keine Informationen vor, die eine Einschätzung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke erlauben. Die Endpunkte werden deshalb der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei stetigen Endpunkten

Für die Endpunkte Anzahl druckschmerzhafter und Anzahl geschwollener Gelenke liegen jeweils statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Tofacitinib bezüglich der Mittelwertdifferenz vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann dabei nicht sicher eingeschätzt werden. Bei den druckschmerzhaften Gelenken wird das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund des Abstands des Konfidenzintervalls zur Null (0,25 Gelenke Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) auf nicht mehr als gering eingeschätzt. Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke wird aufgrund der Größe des Effekts (Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen von knapp 5 Gelenken) und dem Abstand des Konfidenzintervalls zur Null von knapp 2 Gelenken Unterschied das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar und somit mindestens gering bewertet.

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib vs. Adalimumab

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Tofacitinib vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung seit Studienbeginn zu Monat 12 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
minimale Krankheitsaktivität (MDA)	43,9 % vs. 41,4 % RR: 1,06 [0,73; 1,54]; p = 0,759	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung $\geq 0,35$)	64,6 % vs. 51,4 % RR: 1,26 [0,95; 1,66]; p = 0,108	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Enthesitis (LEI)	-1,14 vs. -1,18 MD: 0,04 [-0,33; 0,40]; p = 0,838	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Daktylitis (DSS)	-4,60 vs. -3,74 MD: -0,86 [-1,91; 0,19]; p = 0,108	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psoriatischer Nagelbefall (NAPSI) ^c	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hautsymptomatik (PASI) ^d	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Juckreiz (ISI NRS)	-2,37 vs. -2,09 MD: -0,28 [-0,94; 0,38]; p = 0,397	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
arthritisbedingter Schmerz (PAAP VAS)	-29,92 vs. -23,47 MD: -6,45 [-13,62; 0,73]; p = 0,078	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (VAS Psoriasis Arthritis)	-32,50 vs. -26,45 MD: -6,05 [-13,16; 1,05]; p = 0,095	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue)	9,23 vs. 6,63 MD: 2,60 [-0,16; 5,36]; 0,065	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI)	-2,80 vs. -2,35 MD: -0,45 [-1,10; 0,21]; p = 0,180	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	-15,52 vs. -12,19 MD: -3,33 [-6,42; -0,25]; p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib vs. Adalimumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Tofacitinib vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung seit Studienbeginn zu Monat 12 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Morbidität		
Anzahl geschwollener Gelenke Krankheitsaktivität (PASDAS) < 5,4	-5,32 vs. -6,26 MD: 0,94 [-1,37; 3,25]; p = 0,424	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 5,4	-12,22 vs. -7,36 MD: -4,86 [-7,95; -1,77]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	23,08 vs. 16,29 MD: 6,79 [0,57; 13,01]; p = 0,033 Hedges' g: 0,33 [0,00; 0,65] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 Summenscore körperlicher Summenscore (PCS)	7,88 vs. 7,50 MD: 0,38 [-1,97; 2,72]; 0,751	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS)	5,67 vs. 4,43 MD: 1,24 [-1,75; 4,23]; 0,415	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
DLQI (≤ 1)	50,0 % vs. 47,1 % RR: 1,06 [0,76; 1,47]; p = 0,726	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	7,7 % vs. 10,1 % RR: 0,76 [0,29; 2,00]; p = 0,578	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	5,5 % vs. 5,1 % RR: 1,09 [0,30; 3,90]; p = 0,900	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	39,6 % vs. 43,0 % RR: 0,92 [0,64; 1,32]; p = 0,646	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	0 % vs. 1,3 % RR: n. b.; p = n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib vs. Adalimumab (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Auswertung umfasst nur Patienten mit Symptomatik Nagelpsoriasis zu Studienbeginn</p> <p>d: Auswertung umfasst nur Patienten mit BSA > 3 % zu Studienbeginn</p> <p>e: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DSS: Dactylitis Severity Score; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ISI: Itch Severity Item; KI: Konfidenzintervall, LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: Minimal Disease Activity; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PAAP: Patient's Assessment of Arthritis Pain; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl druckschmerzhafter Gelenke: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Anzahl geschwollener Gelenke <ul style="list-style-type: none"> ▫ hohe Krankheitsaktivität (PASDAS ≥ 5,4): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score	

Auf der Seite der positiven Effekte ergibt sich in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen nicht quantifizierbaren Ausmaßes. Für Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zeigt sich für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse fällt auf, dass sich für die Vielzahl aller eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte (z. B. Schmerz, körperlicher Funktionsstatus, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 und den DLQI) keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Behandlungsgruppen zeigen. Auch die globale Betrachtung

der minimalen Krankheitsaktivität mittels MDA zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Behandlungsgruppen. Vor diesem Hintergrund ergibt sich insgesamt für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren und nach der Anhörung nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Tofacitinib aus der Dossierbewertung A18-51 für Fragestellung 1. Für Fragestellung 2 ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A18-51.

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Tofacitinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-51 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 10: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^c	ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
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

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: Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A18-51 sind **fett** markiert.

c: 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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Psoriasis Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-51 [online]. 28.11.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 681). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-51_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Pfizer Pharma. Tofacitinib (XELJANZ): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.08.2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/379/#dossier>.
3. Pfizer Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 681: Tofacitinib (Psoriasis Arthritis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-51. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/379/#beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Pfizer Pharma. Tofacitinib (XELJANZ): zusätzliche Analysen im Rahmen der Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2019.
5. Pfizer Pharma. Tofacitinib (XELJANZ): zusätzliche Analysen; Nachreichung von Auswertungen nach der mündlichen Anhörung [unveröffentlicht]. 2019.
6. Pfizer. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ 5 mg / 10 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2018. 2018.
7. Abbvie. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 02.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(7): 965-969.
9. Smolen JS, Schols M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(1): 3-17.
10. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J. Composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2013 meeting on development of cutoffs for both disease activity states and response. *J Rheumatol* 2014; 41(6): 1212-1217.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 11: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab (Patientinnen und Patienten, die Methotrexat als Begleitmedikation erhalten haben)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tofacitinib N = 91	Adalimumab N = 79
OPAL BROADEN		
Gesamtrate UEs	61 (67,0)	59 (74,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (39,6)	34 (43,0)
Nasopharyngitis	8 (8,8)	10 (12,7)
Infektion der oberen Atemwege	10 (11,0)	5 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (15,4)	9 (11,4)
Untersuchungen	8 (8,8)	14 (17,7)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (3,3)	8 (10,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (12,1)	11 (13,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (12,1)	10 (12,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (14,3)	7 (8,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (4,4)	8 (10,1)
a: MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 12: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab (Patientinnen und Patienten, die Methotrexat als Begleitmedikation erhalten haben)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tofacitinib N = 91	Adalimumab N = 79
OPAL BROADEN		
Gesamtrate SUEs	7 (7,7)	8 (10,1)
keine Ereignisse $\geq 5\%$		
a: MedDRA-Version 18.1 n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 13: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab (Patientinnen und Patienten, die Methotrexat als Begleitmedikation erhalten haben)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tofacitinib N = 91	Adalimumab N = 79
OPAL BROADEN		
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten	5 (5,5)	4 (5,1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (3,3)	0 (0)
Blasenebergangszellkarzinom	1 (1,1)	0 (0)
infiziertes Neoplasma	1 (1,1)	0 (0)
Invasives duktales Mammakarzinom	1 (1,1)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom der Vulva	1 (1,1)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (1,1)	1 (1,3)
Gastroenteritis	1 (1,1)	0 (0)
Herpes simplex	0 (0)	1 (1,3)
Pyodermie durch Streptokokken	0 (0)	1 (1,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,1)	0 (0)
Anaemie	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (1,3)
chronische Gastritis	0 (0)	1 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	1 (1,3)
Extravasation an der Injektionsstelle	0 (0)	1 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (1,3)
Injektionsbedingte Reaktion	0 (0)	1 (1,3)
Untersuchungen	0 (0)	1 (1,3)
Alaninaminotransferase erhoehrt	0 (0)	1 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,1)	0 (0)
Depression	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,1)	0 (0)
Husten	1 (1,1)	0 (0)
a: MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Morbidität

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, dichotom – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib vs. Adalimumab (Patientinnen und Patienten, die Methotrexat als Begleitmedikation erhalten haben)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib		Adalimumab		Tofacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
OPAL BROADEN					
Morbidität^a					
psoriatischer Nagelbefall (NAPSI 100) ^b	65	33 (50,8)	60	35 (58,3)	0,87 [0,63; 1,20]; 0,396
Hautsymptomatik ^c					
PASI 100	63	25 (39,7)	53	17 (32,1)	1,24 [0,75; 2,03]; 0,401
PASI 75	63	38 (60,3)	53	31 (58,5)	1,03 [0,76; 1,40]; 0,842
<p>a: Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte</p> <p>b: Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis (NAPSI > 0) zu Studienbeginn und Wert zu Monat 12. Im Tofacitinibarm gehen 71,4 %, im Adalimumab 75,9 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in die Auswertung ein. Darüber hinaus wurde für die Berechnung des NAPSI nur der am schlimmsten betroffene Nagel zu Studienbeginn betrachtet und nur dieser im Studienverlauf weiterbetrachtet, sodass Veränderungen an anderen Nägeln nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit BSA ≥ 3 % zu Studienbeginn und Wert zu Monat 12; im Tofacitinibarm gehen 69,2 % im Adalimumab 67,1 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in die Auswertung ein.</p> <p>BSA: Body Surface Area; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					