

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

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

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Tabelle: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib</p> <table border="1" data-bbox="331 443 1211 1023"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 443 443 539">Fragestellung</th> <th data-bbox="443 443 808 539">Indikation</th> <th data-bbox="808 443 1211 539">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 539 443 772">1</td> <td data-bbox="443 539 808 772">Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende anti-rheumatische (DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben^b</td> <td data-bbox="808 539 1211 772">ein TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 772 443 1023">2</td> <td data-bbox="443 772 808 1023">Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben</td> <td data-bbox="808 772 1211 1023">der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1023 1211 1166">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p data-bbox="331 1166 1211 1230">b: Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.</p> <p data-bbox="331 1230 1211 1294">DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p data-bbox="331 1294 1211 1388">Die aktuellen Versionen der GRAPPA-Leitlinie (7) und der EULAR-Leitlinie (8) unterscheiden bei der Therapie der PsA nach der</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende anti-rheumatische (DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Inhibitor (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	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende anti-rheumatische (DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Inhibitor (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									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 10, Tab. 5</p>	<p>OPAL-Broaden-Studie (Fragestellung 1)</p> <p><u>Ein-/Ausschlusskriterien</u></p> <p>In die Studie wurden Patienten > 18 Jahre mit aktiver PsA und Plaque-Psoriasis, die auf eine Therapie mit mindestens einem csDMARD nicht ausreichend angesprochen hatten und noch keinen TNF-I erhalten hatten, eingeschlossen.</p> <p>Bei bestimmten Begleiterkrankungen (Leber, Niere, Blut etc.) und/oder Infektionskrankheiten erfolgte ein Ausschluss aus der Studie ((10), S. 6). Unklar bleibt, ob auch Patienten, die csDMARD nicht vertragen haben, in die Studie einbezogen wurden. In der Dossierbewertung des IQWiG und im Modul 4 des pU sind mehrere Hinweise zu einem Einschluss dieser Patientengruppe in die Studie vorhanden.</p> <p><u>Design</u></p> <p>Es handelt sich um eine randomisierte, parallele, doppelblinde, double-dummy Cross-over-Studie mit fünf Armen im Verhältnis 2:2:2:1:1:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tofacitinib 2 x täglich 5 mg: n = 107 2. Tofacitinib 2 x täglich 10 mg: n = 104 3. Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen: n = 106 4. Placebo mit Wechsel auf Tofacitinib 2 x täglich 5 mg: n = 52 5. Placebo mit Wechsel auf Tofacitinib 2 x täglich 10 mg: n = 53 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Weitere Aspekte</u></p> <p>Subgruppenanalysen gemäß csDMARD-Begleitmedikation sind vom pU zu fordern, v. a. zur Subgruppe mit einer MTX-Begleitmedikation.</p> <p>Das Argument des IQWiG, dass im Adalimumab-Arm weniger als 80 % mit MTX behandelt wurden, ist nach Ansicht der AkdÄ in dieser Behandlungssituation zu formal. In beiden Armen zusammen (Tofacitinib 5 mg und Adalimumab 40 mg) haben mehr als 80 % eine MTX-Behandlung erhalten. Ergebnisse für diese Subgruppe werden vom IQWiG nicht präsentiert – wurden vom pU aber offenbar auch nicht vorgelegt. Ergebnisse für die MTX-Subgruppe fehlen somit. Der G-BA sollte diese vom pU nachfordern. Ebenso relevant wären auch Ergebnisse zu den Subgruppen mit Sulfasalazin und Leflunomid als Komedikation. Diese fehlen ebenfalls und sollten nachgereicht werden.</p> <p>Des Weiteren fehlt die Angabe zum Anteil der Patienten mit axialer Beteiligung. Dies erscheint wichtig für die Wahl einer adäquaten Basistherapie bzw. Vergleichstherapie für die Patienten.</p> <p>Auch insgesamt erscheint es auf Basis der eher pauschal formulierten Zulassung für Tofacitinib und der ZVT des G-BA kaum möglich, eine differenzierte Beurteilung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zu den in den Leitlinien je nach Befallsmuster oder dominanter Symptomatik empfohlenen Therapien vorzunehmen. Unter der Annahme, dass in der OPAL-Broaden-Studie die Therapie der peripheren PsA im Zentrum stand und therapieleitend war, wären (gemäß den Leitlinien) entsprechend einer Bewertung auf Basis des „Gesamtkollektivs“ Tofacitinib 2 x täglich 5 mg oder Adalimumab</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	40 mg alle zwei Wochen (ZVT), unabhängig von der Art des csDMARD als Komedikation, die wirksamsten Therapieformen.	
Dossier pU, Modul 4A S. 20 ff., Tab. 4-2; S. 272	<p><u>Endpunkte bez. des Zusatznutzens</u></p> <p>Mortalität</p> <p><u>Gesamt mortalität</u></p> <p>Kein Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber der ZVT.</p> <p>Morbidität (5)</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 Monate: 50 % vs. 52 % ○ 12 Monate: 68 % vs. 60 % <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50 <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 Monate: 28 % vs. 33 % ○ 12 Monate: 45 % vs. 41 % • ACR70 <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 Monate: 17 % vs. 19 % ○ 12 Monate: 23 % vs. 29 % • PASI75 <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 Monate: 43 % vs. 39 % 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 12 Monate: 56 % vs. 56 % ● Leeds Enthesitis Index Score (nur für Betroffene) <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 Monate: -0,8 vs. -1,1 ○ 12 Monate: -1,7 vs. -1,6 ● Dactylitis Severity Score (nur für Betroffene) <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 Monate: -3,5 vs. -4,0 ○ 12 Monate: -7,4 vs. -6,1 ● minimale Aktivität <ul style="list-style-type: none"> ○ 26 % vs. 25 % ○ 37 % vs. 40 % <p>Bei Kriterien zu krankheitsübergreifenden und zur rheumatologischen Krankheitsaktivität (ca. 20 Kriterien) ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse zugunsten von Tofacitinib gegenüber der ZVT.</p> <p>Zwei von sieben rheumatologischen Endpunkten wiesen signifikante Ergebnisse zugunsten Tofacitinib auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Veränderung der TJC68: MWD -3,36 (95 % Konfidenzintervall (CI) -6,45 bis -0,27); p = 0,0331 ● Veränderung der SJC66: MWD -3,41 (95 % CI -5,64 bis -1,18); p = 0,0027 <p>Dieses sind Einzelkomponenten der Veränderungen des DAREA/DAPSA, die ebenfalls signifikant zugunsten von Tofacitinib waren:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen des DAREA/DAPSA MWD $-7,15$ (95 % CI $-12,30$ bis $-1,99$); $p = 0,0066$ <p>Für Veränderungen des DAREA/DAPSA ist allerdings die Hedges' g $-0,40$ (95 % CI $-0,69$ bis $-0,11$), d. h. die Veränderung ist signifikant, aber erfüllt nicht die Kriterien der klinischen Relevanz.</p> <p>Für Veränderungen der TJC68 und der SJC66 finden sich keine Angaben zur Hedges' g. Die klinische Relevanz der Änderungen von TJC68 und SJC66 ist somit nicht beurteilbar – dürfte aber ebenfalls nicht gegeben sein bzw. wurde zumindest nicht gezeigt. Auch für die Kriterien $TJC68 \leq 4$ (Relatives Risiko (RR) $0,94$ (95 % CI $0,75-1,19$); $p = 0,6218$) und $SJC66 \leq 4$ (95 % CI RR $1,06$ ($0,90-1,24$); $p = 0,5076$) liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.</p> <p>Bei dermatologischen Endpunkten (fünf) liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.</p> <p>Beim Health Activity Questionnaire (HAQ, Wertebereich 0–3 Punkte) zeigte sich beim Funktionsstatus bei einem von vier Kriterien ein signifikanter Befund zugunsten von Tofacitinib bei den Responderanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HAQ-DI-Verbesserung um $\geq 0,22$: $65,4$ % vs. $51,9$ %, RR $1,26$ (95 % CI $1,002-1,59$); $p = 0,0476$. <p>Nicht signifikant waren dagegen Responderanalysen bei den anderen drei Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HAQ-DI-Verbesserung um ≥ 30 %: 57 % vs. 47 %, RR $1,21$ (95 % CI $0,93-1,57$); $p = 0,1534$ 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • HAQ-DI-Verbesserung um $\geq 0,35$: 57 % vs. 44,3 %, RR 1,29 (95 % CI 0,98–1,68); $p = 0,0674$ • Anteil der Patienten mit HAQ-DI $< 0,5$: 40,2 % vs. 42,5 %, RR 0,95 (95 % CI 0,69–1,30); $p = 0,7371$ <p>Bei Betrachtung aller Ergebnisse zum HAQ-DI ist die klinische Relevanz einzig auf Grund der HAQ-DI-Verbesserung um $\geq 0,22$ nach Auffassung der AkdÄ nicht ausreichend dargelegt.</p> <p>Damit ergibt sich für die AkdÄ übereinstimmend mit der Bewertung des IQWiG für den Endpunkt Morbidität insgesamt kein Nachweis eines Zusatznutzens von Tofacitinib 2 x täglich 5 mg vs. Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Übereinstimmend mit der Bewertung des IQWiG sieht die AkdÄ für Tofacitinib keinen Zusatznutzen bei dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (weder im körperlichen noch im psychischen Score des SF-36).</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Übereinstimmend mit der Bewertung des IQWiG sieht die AkdÄ für Tofacitinib keinen Zusatznutzen bei dem Endpunkt Gesundheitszustand.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A S. 20 ff., Tab. 4-2; S. 225–231	<p><u>Endpunkte bzgl. des Schadens</u> (5)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Monate: 39 % vs. 46 % • 12 Monate: 66 % vs. 72 % (RR 0,93 (95 % CI 0,77–1,11); p = 0,3999) <p>Schwerwiegende UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Monate: 3 % vs. 1 % • 12 Monate: 7 % vs. 8 % (RR 0,88 (95 % CI 0,35–2,20); p = 0,7850) <p>Spezifische UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiovaskuläre Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 Monate: 0 % vs. 0 % ○ 12 Monate: 7 % vs. 8 % • Gefäßerkrankungen (SOC): 0,9 % vs. 8,5 %: RR 0,11 (95 % CI 0,01–0,85); p = 0,0347 • MACE <ul style="list-style-type: none"> ○ 12 Monate: RR 0,20 (95 % CI 0,01–4,08); p = 0,2942 <p>Therapieabbruch aufgrund von UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Monate: 3 % vs. 2 % • 12 Monate: 6 % vs. 4 % (RR 1,49 (95 % CI 0,43–5,12); p = 0,5301) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Todesfälle</p> <ul style="list-style-type: none"> keine Ereignisse <p>Die Daten erscheinen insgesamt nicht ausreichend für einen (vom pU beanspruchten) „kardiovaskulären Schutzeffekt“ von Tofacitinib. Vor allem die Ergebnisse zu den kardiovaskulären und den MACE-Ereignissen stellen nach Auffassung der AkdÄ keinen ausreichenden Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg hierfür dar.</p> <p>Auch für die anderen Endpunkte Auftreten von Infektionen, maligne Erkrankungen, Blut-, Leber-, Nieren- oder gastrointestinale Erkrankungen traten keine signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib und der ZVT Adalimumab auf.</p> <p>Insgesamt sieht die AkdÄ für alle Endpunkte bezüglich des Schadens übereinstimmend mit dem IQWiG keinen Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber der ZVT Adalimumab.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte zum Nutzen und Schaden kann von der AkdÄ nicht weiter beurteilt werden, da entsprechende Bewertungen vom IQWiG nicht vorgenommen wurden.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 17	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen von Tofacitinib nicht wegen der unzureichenden Daten auf Basis der OPAL-Broaden-Studie.</p> <p>Auch bei Betrachtung der Ergebnisse für das Gesamtkollektiv bez. Tofacitinib 2 x 5 mg täglich vs. Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen aus der OPAL-Broaden-Studie ergibt sich nach Auffassung der AkdÄ kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p> <p>Auswertungen für das Subkollektiv mit der MTX-Komedikation fehlen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Ein Zusatznutzen für Tofacitinib 2 x täglich 5 mg gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT (speziell gegenüber Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen) ist nicht belegt.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG, die Studie OPAL Broaden allein wegen des zu geringen Anteils an Patienten mit MTX-Komedikation grundsätzlich nicht zur Beurteilung heranzuziehen, erscheint der AkdÄ zu formal (in beiden Armen haben zusammen mehr als 80 % der Patienten MTX erhalten). Der pU hat andererseits auch keine adäquaten Daten für die mit MTX behandelte Subgruppe geliefert.</p> <p>Die Studie OPAL Broaden kann trotzdem in der Gesamtbetrachtung nach Auffassung der AkdÄ keinen Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber Adalimumab belegen. Die orale Therapieoption ist anwenderfreundlich, genauso wie die kurze Wirkdauer im Falle von unerwünschten Wirkungen. Mit den bisher vorgelegten Daten sind diesbezüglich aber Vorteile (z. B. bez. Lebensqualität und/oder Verträglichkeit) nicht zu belegen.</p> <p>Die Widersprüchlichkeiten, die sich aus den Formulierungen der Zulassung (4) und der ZVT des G-BA sowie den Leitlinienempfehlungen (7;8) ergeben, sollten noch analysiert werden.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib bei Patienten mit PsA, die auf die Therapie mit einem bDMARD nicht adäquat angesprochen haben, gegenüber dem Wechsel auf ein anderes bDMARD legt der pU keine Studie vor und beansprucht auch keinen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen. Mit der OPAL-Beyond-Studie (6) liegt für diese Situation nur ein Vergleich von Tofacitinib mit Placebo vor. Da alle hier eingeschlossenen PsA-Patienten jedoch auf eine oder mehrere vorausgegangene TNF-I-Therapien versagt hatten, bleibt Tofacitinib eine Therapieoption bis zum Vorliegen von Studienergebnissen, die Tofacitinib „head-to-head“ mit Phosphodiesterase-4-Inhibitor, Ustekinumab und/oder Secukinumab bei TNF-I-refraktärer PsA vergleichen.	
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ sieht für Tofacitinib hinsichtlich der Fragestellung 1 keinen Zusatznutzen. Für die Fragestellung 2 hat der pU keine ausreichenden Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): GBE-Themenheft Schuppenflechte (Heft 11): https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/schuppenflechte_inhalt.html (letzter Zugriff: 12. Juni 2018). Berlin, November 2018.
2. Radtke MA, Reich K, Blome C et al.: Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23: 683-691.
3. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M: Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2009; 160: 1040-1047.
4. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Xeljanz® 5mg/10 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2018.

5. Mease P, Hall S, FitzGerald O et al.: Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. N Engl J Med 2017; 377: 1537-1550.
6. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF et al.: Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. N Engl J Med 2017; 377: 1525-1536.
7. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al.: Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. Arthritis Rheumatol 2016; 68: 1060-1071.
8. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al.: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016; 75: 499-510.
9. medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH: Fachinformation "Leflunomid medac 10 mg Filmtabletten". Stand: Juni 2017.
10. Mease P, Hall S, FitzGerald O et al.: Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis (supplement). N Engl J Med 2017; 377: 1537-1550.
11. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al.: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006; 54: 2665-2673.