

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 Prüflintervention. 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.