



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib

Vom 19. Oktober 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 10. Oktober 2017 (BAnz AT 08.11.2017 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tofacitinib wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Tofacitinib

Beschluss vom: 19. Oktober 2017
In Kraft getreten am: 19. Oktober 2017
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. März 2017):

Xeljanz[®] ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Xeljanz[®] kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

b1) Tofacitinib in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab + MTX:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Es liegen keine relevanten Daten vor.

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist
b1) Tofacitinib in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

Es liegen keine relevanten Daten vor.

- b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Datenschnitt jeweils zu Woche 52) sowie der Metaanalyse in Abhängigkeit von der Vortherapie

Auswertung der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren¹, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen:

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamt mortalität					
ORAL STANDARD	79	0 (0)	75	k. A. ^b	–
ORAL STRATEGY	241	k. A. ^c	216	0 (0)	–
Morbidität					
Remission (CDAI ≤ 2,8)					
ORAL STANDARD	79	12 (15,2)	75	7 (9,3)	1,63 [0,68; 3,91]; 0,288
ORAL STRATEGY	241	40 (16,6)	216	41 (19,0)	0,87 [0,59; 1,30]; 0,505
Gesamt ^d					0,98 [0,69; 1,40]; 0,919
Remission (SDAI ≤ 3,3)					
ORAL STANDARD	79	12 (15,2)	75	6 (8,0)	1,90 [0,75; 4,80]; 0,176
ORAL STRATEGY	241	35 (14,5)	216	38 (17,6)	0,83 [0,54; 1,26];

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
					0,372
Gesamt ^d					0,97 [0,66; 1,41]; 0,868
Remission (boolesche Definition)					
ORAL STANDARD	79	7 (8,9)	75	4 (5,3)	1,66 [0,51; 5,45]; 0,402
ORAL STRATEGY	241	30 (12,5)	216	28 (13,0)	0,96 [0,59; 1,55]; 0,869
Gesamt ^d					1,05 [0,67; 1,63]; 0,843
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	70	16 (22,9)	64	19 (29,7)	0,77 [0,43; 1,36]; 0,530
ORAL STRATEGY	241	65 (27,0)	216	79 (36,6)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,028
Gesamt ^d					0,74 [0,58; 0,95]; 0,018
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 CRP ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	79	40 (50,6)	75	34 (45,3)	1,12 [0,80; 1,55]; 0,512
ORAL STRATEGY	241	113 (46,9)	216	118 (54,6)	0,86 [0,72; 1,03]; 0,098
Gesamt ^d					0,91 [0,78; 1,07]; 0,272
niedrige Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11)					
ORAL STANDARD	79	39 (49,4)	75	32 (42,7)	1,16 [0,82; 1,63]; 0,407
ORAL STRATEGY	241	121 (50,2)	216	118 (54,6)	0,92 [0,77; 1,09]; 0,344
Gesamt ^d					0,97 [0,83; 1,13]; 0,690
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)					
ORAL STANDARD	79	40 (50,6)	75	30 (40,0)	1,27 [0,89; 1,80]; 0,190
ORAL STRATEGY	241	122 (50,6)	216	116 (53,7)	0,94 [0,79; 1,12]; 0,510
Gesamt ^d					1,01 [0,86; 1,18]; 0,925
druckschmerzhaftes Gelenke ^e (≤ 1)					
ORAL STANDARD	79	24 (30,4)	75	22 (29,3)	1,04 [0,64; 1,68]; 0,922

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ORAL STRATEGY	241	87 (36,1)	216	85 (39,4)	0,92 [0,72; 1,16]; 0,474
Gesamt ^d					0,94 [0,76; 1,16]; 0,575
geschwollene Gelenke ^e (≤ 1)					
ORAL STANDARD	79	36 (45,6)	75	34 (45,3)	1,01 [0,71; 1,42]; > 0,999
ORAL STRATEGY	241	123 (51,0)	216	119 (55,1)	0,93 [0,78; 1,10]; 0,385
Gesamt ^d					0,94 [0,81; 1,10]; 0,462
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^f					
ORAL STANDARD	79	37 (46,8)	75	41 (54,7)	0,86 [0,63; 1,17]; 0,515
ORAL STRATEGY	241	150 (62,2)	216	124 (57,4)	1,08 [0,93; 1,26]; 0,295
Gesamt ^d					1,03 [0,90; 1,18]; 0,683
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^g					
ORAL STANDARD	79	49 (62,0)	75	49 (65,3)	0,95 [0,75; 1,21]; 0,718
ORAL STRATEGY	241	150 (62,4)	216	143 (66,2)	0,94 [0,82; 1,08]; 0,377
Gesamt ^d					0,94 [0,84; 1,06]; 0,945

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ⁱ
Morbidität							
Schmerz (VAS)							
ORAL STANDARD	60	56,2 (20,9)	-29,7 (28,3)	61	57,3 (24,4)	-29,1 (25,5)	-2,60 [-10,32; 5,12]; 0,509
ORAL STRATEGY	201	60,1 (23,0)	-33,4 (26,6)	174	61,7 (21,8)	-33,5 (29,8)	-0,38 [-4,75; 4,00]; 0,866
Gesamt ^d							-0,92 [-4,73; 2,89]; 0,636
Krankheitsaktivität (VAS)							
ORAL STANDARD	60	58,1 (21,7)	-29,6 (31,2)	61	58,8 (23,7)	-28,0 (29,6)	-3,49 [-11,48; 4,51]; 0,392
ORAL STRATEGY	201	60,9 (22,5)	-32,6 (27,7)	174	60,1 (22,8)	-32,1 (29,4)	0,78 [-3,62; 5,18]; 0,727
Gesamt ^d							-0,21 [-4,07; 3,64]; 0,914
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)							
ORAL STANDARD	Endpunkt nicht erhoben						
ORAL STRATEGY	keine verwertbaren Daten						
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)							
ORAL STANDARD	keine verwertbaren Daten						
ORAL STRATEGY	Endpunkt nicht erhoben						

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N ^h	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Stu- dien- ende MW (SD)	N ^h	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ⁱ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 akut ^j							
körperlicher Summenscore							
ORAL STANDARD	79	33,3 (7,76)	8,2 (8,42) ^k	75	31,8 (6,46)	9,0 (7,92) ^k	0,91 [-1,58; 3,41]; 0,472
ORAL STRATEGY	199	31,9 (6,9)	9,2 (7,9)	173	31,9 (7,6)	8,5 (8,6)	0,63 [-0,86; 2,11]; 0,407
Gesamt ^d							0,70 [-0,57; 1,98]; 0,280
psychischer Summenscore							
ORAL STANDARD	79	39,7 (12,83)	4,3 (9,02) ^k	75	39,9 (11,58)	3,6 (11,19) ^k	0,81 [-2,22; 3,84]; 0,597
ORAL STRATEGY	199	38,5 (10,9)	6,5 (10,2)	173	39,2 (11,5)	6,8 (11,5)	-0,85 [-2,65; 0,95]; 0,354
Gesamt ^d							-0,42 [-1,96; 1,13]; 0,597

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
ORAL STANDARD	83	61 (73,5)	78	53 (67,9)	–
ORAL STRATEGY	241	140 (58,1)	216	139 (64,4)	–
SUE					
ORAL STANDARD	83	13 (15,7)	78	4 (5,1)	3,05 [1,04; 8,97]; 0,030
ORAL STRATEGY	241	17 (7,1)	216	13 (6,0)	1,17 [0,58; 2,36]; 0,656
Gesamt ^d					1,61 [0,91; 2,85]; 0,104
Abbruch wegen UE					
ORAL STANDARD	83	8 (9,6)	78	5 (6,4)	1,50 [0,51; 4,40]; 0,532
ORAL STRATEGY	241	14 (5,8)	216	23 (10,7)	0,55 [0,29; 1,03]; 0,063
Gesamt ^d					0,71 [0,42; 1,22]; 0,217
Infektionen ^l					
ORAL STANDARD	83	35 (42,2)	78	25 (32,1)	1,32 [0,87; 1,98]; 0,224
ORAL STRATEGY	241	68 (28,2)	216	62 (28,7)	0,98 [0,73; 1,32]; 0,908
Gesamt ^d					1,08 [0,85; 1,37]; 0,539
schwerwiegende Infektionen ^m					
ORAL STANDARD	83	3 (3,6) ⁱ	78	0 (0) ⁿ	6,58 [0,35; 125,43] ^o ; k. A.
ORAL STRATEGY	241	7 (2,9) ⁱ	216	5 (2,3) ⁿ	1,25 [0,40; 3,90]; k. A.
Gesamt ^d					1,73 [0,63; 4,78]; 0,291
<p>a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)</p> <p>b: maximal 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat</p> <p>c: maximal 2 Patientinnen oder 2 Patienten im Tofacitinib -Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat</p> <p>d: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel</p>					

e: basierend auf 28 Gelenken
 f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte
 g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte
 h: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren
 i: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung \times Studienzeitpunkt, Region, Baselinewert; zufälliger Effekt: Patient)
 j: Höhere Werte bedeuten jeweils eine Verbesserung
 k: basierend auf Patientinnen und Patienten, für die zu Monat 12 Werte vorlagen, N = 59 (73) vs. N = 61 (77)
 l: jedwedes UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
 m: jedwedes SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
 n: eigene Berechnung des IQWiG
 o: eigene Berechnung des IQWiG mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen

ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 –Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Datenschnitt jeweils zu Woche 52) sowie der Metaanalyse in Abhängigkeit von der Vortherapie

Auswertung der Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren¹, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamtmortalität					
ORAL STANDARD	100	0 (0)	103	k. A. ^b	–
ORAL STRATEGY	106	k. A. ^c	135	0 (0)	–
Morbidität					
Remission (CDAI $\leq 2,8$)					
ORAL STANDARD	100	14 (14,0)	103	14 (13,6)	1,03 [0,52; 2,05]; 0,971
ORAL STRATEGY	106	27 (25,5)	135	19 (14,1)	1,81 [1,07, 3,07]; 0,028
Gesamt ^d					1,46 [0,96; 2,21]; 0,076

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Remission (SDAI ≤ 3,3)					
ORAL STANDARD	100	14 (14,0)	103	17 (16,5)	0,85 [0,44, 1,63]; 0,620
ORAL STRATEGY	106	24 (22,6)	135	18 (13,3)	1,70 [0,97; 2,96]; 0,062
Gesamt ^d					1,26 [0,83; 1,91]; 0,275
Remission (boolesche Definition)					
ORAL STANDARD	100	11 (11,0)	103	10 (9,7)	1,13 [0,50; 2,55]; 0,763
ORAL STRATEGY	106	19 (17,9)	135	16 (11,9)	1,51 [0,82; 2,80]; 0,187
Gesamt ^d					1,36 [0,83; 2,21]; 0,222
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	91	17 (18,7)	91	24 (25,8)	0,72 [0,42; 1,25]; 0,245
ORAL STRATEGY	106	31 (29,3)	135	38 (28,2)	1,04 [0,70; 1,55]; 0,852
Gesamt ^d					0,90 [0,65; 1,24]; 0,526
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 CRP ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	100	44 (44,0)	103	44 (42,7)	1,03 [0,75; 1,41]; 0,854
ORAL STRATEGY	106	48 (45,3)	135	64 (47,4)	0,96 [0,73; 1,26]; 0,743
Gesamt ^d					0,99 [0,80; 1,21]; 0,907
niedrige Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11)					
ORAL STANDARD	100	45 (45,0)	103	37 (35,9)	1,25 [0,89; 1,75]; 0,190
ORAL STRATEGY	106	51 (48,1)	135	66 (48,9)	0,98 [0,76; 1,28]; 0,905
Gesamt ^d					1,09 [0,88; 1,34]; 0,426
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)					
ORAL STANDARD	100	42 (42,0)	103	37 (35,9)	1,17 [0,83; 1,65]; 0,376
ORAL STRATEGY	106	52 (49,1)	135	66 (48,9)	1,00 [0,77; 1,30]; 0,979
Gesamt ^d					1,07 [0,87; 1,31]; 0,540

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
druckschmerzhaftes Gelenke ^e (≤ 1)					
ORAL STANDARD	100	27 (27,0)	103	33 (32,0)	0,84 [0,55; 1,29]; 0,532
ORAL STRATEGY	106	38 (35,9)	135	50 (37,0)	0,97 [0,69; 1,36]; 0,850
Gesamt ^d					0,91 [0,70; 1,19]; 0,509
geschwollene Gelenke ^e (≤ 1)					
ORAL STANDARD	100	42 (42,0)	103	37 (35,9)	1,17 [0,83; 1,65]; 0,529
ORAL STRATEGY	106	55 (51,9)	135	65 (48,2)	1,08 [0,84; 1,39]; 0,563
Gesamt ^d					1,11 [0,91; 1,37]; 0,306
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^f					
ORAL STANDARD	100	53 (53,0)	103	51 (49,5)	1,07 [0,82; 1,40]; 0,682
ORAL STRATEGY	106	56 (52,8)	135	75 (55,6)	0,95 [0,75; 1,20]; 0,675
Gesamt ^d					1,00 [0,84; 1,20]; 0,977
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^g					
ORAL STANDARD	100	56 (56,0)	103	65 (63,1)	0,89 [0,71; 1,11]; 0,326
ORAL STRATEGY	106	71 (67,0)	135	85 (63,0)	1,06 [0,88; 1,28]; 0,515
Gesamt ^d					0,98 [0,85; 1,14]; 0,810

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ⁱ
Morbidität							
Schmerz (VAS)							
ORAL STANDARD	79	60,1 (21,7)	-33,9 (30,3)	84	56,9 (19,5)	-29,4 (25,7)	-0,26 [-6,77;6,25]; 0,938
ORAL STRATEGY	85	61,3 (21,6)	-32,1 (28,6)	109	59,4 (23,0)	-28,3 (29,9)	-4,77 [-10,94; 1,41]; 0,130
Gesamt ^d							-2,63 [-7,11; 1,85]; 0,249
Krankheitsaktivität (VAS)							
ORAL STANDARD	78	60,4 (21,37)	-34,5 (25,0)	84	56,3 (21,2)	-26,7 (29,4)	-5,31 [-12,10;1,48]; 0,125
ORAL STRATEGY	85	62,4 (21,7)	-36,3 (28,4)	109	60,3 (23,7)	-28,1 (31,5)	-6,91 [-13,20; -0,62]; 0,031
Gesamt ^d							-6,17 [-10,79; -1,56]; 0,009 Hedges' g: -0,28 [-0,49; -0,07]
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)							
ORAL STANDARD	Endpunkt nicht erhoben						
ORAL STRATEGY	keine verwertbaren Daten						
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)							
ORAL STANDARD	keine verwertbaren Daten						
ORAL STRATEGY	Endpunkt nicht erhoben						

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ⁱ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 akut ^j							
körperlicher Summenscore							
ORAL STANDARD	100	33,5 (7,91)	8,1 (8,02) ^k	103	33,2 (6,78)	7,6 (7,65) ^k	0,63 [-1,45; 2,71]; 0,551
ORAL STRATEGY	85	31,7 (7,15)	10,4 (8,51)	109	32,2 (7,24)	9,0 (8,07)	1,50 [-0,49; 3,49]; 0,139
Gesamt ^d							1,08 [-0,35; 2,52]; 0,139
psychischer Summenscore							
ORAL STANDARD	100	40,2 (10,29)	4,7 (10,76) ^k	103	41,0 (11,96)	4,2 (10,66) ^k	0,20 [-2,35; 2,75]; 0,878
ORAL STRATEGY	85	39,3 (11,65)	7,1 (11,64)	109	39,9 (11,0)	4,5 (10,20)	2,58 [0,16; 5,01]; 0,036
Gesamt ^d							1,45 [-0,31; 3,21]; 0,106

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
ORAL STANDARD	103	75 (72,8)	104	78 (75,0)	–
ORAL STRATEGY	106	66 (62,3)	135	89 (65,9)	–

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
SUE					
ORAL STANDARD	103	17 (16,5)	104	13 (12,5)	1,32 [0,68; 2,58]; 0,531
ORAL STRATEGY	106	8 (7,6)	135	10 (7,4)	1,02 [0,42; 2,49]; 0,967
Gesamt ^d					1,20 [0,70; 2,05]; 0,507
Abbruch wegen UE					
ORAL STANDARD	103	13 (12,6)	104	16 (15,4)	0,82 [0,42; 1,62]; 0,682
ORAL STRATEGY	106	9 (8,5)	135	11 (8,2)	1,04 [0,45; 2,42]; 0,924
Gesamt ^d					0,90 [0,53; 1,53]; 0,709
Infektionen ^l					
ORAL STANDARD	103	37 (35,9)	104	40 (38,5)	0,93 [0,66; 1,33]; 0,769
ORAL STRATEGY	106	43 (40,6)	135	54 (40,0)	1,01 [0,74; 1,38]; 0,929
Gesamt ^d					0,98 [0,77; 1,23]; 0,849
schwerwiegende Infektionen ^m					
ORAL STANDARD	103	8 (7,8) ⁿ	104	3 (2,9) ⁿ	2,69 [0,73; 9,87]; k. A.
ORAL STRATEGY	106	5 (4,7) ⁿ	135	3 (2,2) ⁿ	2,12 [0,52; 8,68]; k. A.
Gesamt ^d					2,43 [0,93; 6,30]; 0,069
<p>a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)</p> <p>b: maximal 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat</p> <p>c: maximal 2 Patientinnen oder 2 Patienten im Tofacitinib -Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat</p> <p>d: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel</p> <p>e: basierend auf 28 Gelenken</p> <p>f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte</p> <p>g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte</p> <p>h: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren</p> <p>i: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung \times Studienzeitpunkt, Region, Baselinewert; zufälliger Effekt: Patient)</p> <p>j: Höhere Werte bedeuten jeweils eine Verbesserung</p> <p>k: basierend auf Patientinnen und Patienten, für die zu Monat 12 Werte vorlagen, N = 59 (73) vs. N = 61 (77)</p> <p>l: jedwedes UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“</p> <p>m: jedwedes SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“</p> <p>n: eigene Berechnung des IQWiG</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl</p>					

ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 –Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Es liegen keine relevanten Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientenpopulation a

ca. 11.720 - 29.980

Patientenpopulation b (b1+b2)

ca. 58.980 – 127.630

Patientenpopulation c:

ca. 16.600 – 26.860

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xeljanz® (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. September 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu Infektionen.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17.560,03 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17.740,44 €
Tofacitinib Methotrexat	17.560,03 € 51,79 € – 128,68 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17.792,23 € – 17.869,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a	
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
Leflunomid	793,47 € – 1373,02 €
Sulfasalazin	344,75 € – 517,13 €
Chloroquinphosphat	90,68 €
Hydroxychloroquinsulfat	205,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

Patientenpopulation b1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17.560,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Adalimumab	21.381,10 €
Etanercept	17.295,20 €
Certolizumab Pegol	18.844,15 €
Tocilizumab	21.381,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

Patientenpopulation b2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17.560,03 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Methotrexat Gesamt	51,79 € - 128,68 € 17.611,82 € – 17.688,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Adalimumab MTX Gesamt	21.381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21.432,89 € – 21.509,78 €
Etanercept MTX Gesamt	17.295,20 € 51,79 € – 128,68 € 17.346,99 € – 17.423,88 €
Certolizumab Pegol MTX Gesamt	18.844,15 € 51,79 € – 128,68 € 18.895,94 € – 18.972,83 €
Golimumab MTX Gesamt	20.029,12 € 51,79 € – 128,68 € 20.080,91 € – 20.157,80 €
Abatacept MTX Gesamt	18.043,65 € 51,79 € – 128,68 € 18.095,44 € – 18.172,33 €
Tocilizumab MTX Gesamt	21.381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21.432,89 € – 21.509,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

Patientenpopulation c

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17.560,03 €
Tofacitinib Methotrexat Gesamt	17.560,03 € 51,79 € – 128,68 € 17.611,82 € – 17.688,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c	
Adalimumab	21.381,10 €
Adalimumab Methotrexat Gesamt	21.381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21.432,89 € – 21.509,78 €
Etanercept	17.295,20 €
Etanercept Methotrexat Gesamt	17.295,20 € 51,79 € – 128,68 € 17.346,99 € – 17.423,88 €
Certolizumab Pegol	18.844,15 €
Certolizumab Pegol Methotrexat	18.844,15 € 51,79 € – 128,68 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Gesamt	18.895,94 € – 18.972,83 €
Golimumab Methotrexat Gesamt	20.029,12 € 51,79 € – 128,68 € 20.080,91 € – 20.157,80 €
Abatacept Methotrexat Gesamt	18.043,65 € 51,79 € – 128,68 € 18.095,44 € – 18.172,33 €
Tocilizumab	21.381,10 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	21.381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21.432,89 € – 21.509,78 €
Rituximab Methotrexat Gesamt	6.208,28 € – 12.416,56 € 51,79 € – 128,68 € 6.260,07 € – 12.545,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe; 01.10.2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	4	284,00 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2017 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses für Patientenpopulation b2 ist bis zum 1. Mai 2018 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben