

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 (Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 1. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 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 1. November 2018 (BAnz AT 21.11.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff „Tofacitinib“ in der Fassung des Beschlusses vom 19. Oktober 2017 (BAnz AT 21.11.2017 B1) wie folgt geändert:

1. In Nummer 1 Abschnitt „Studienergebnisse nach Endpunkten“ werden die Angaben zu Buchstabe b2 durch folgende Angaben ersetzt:

„b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Ergebnisse der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (zwei Phase-III-RCTs Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX; Datenschnitt jeweils zu Woche 52) sowie der Metaanalyse¹

¹ *Full Analysis Set Safety- bzw. Wirksamkeitspopulation*; Die Patientenzahlen basieren auf der FAS-Wirksamkeits-Gesamtpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. Für die ORAL STRATEGY-Studie entspricht die FAS-Sicherheits- der FAS-Wirksamkeitspopulation. In der ORAL STANDARD-Studie wurden 3 bzw. 2 Patientinnen und Patienten (Tofacitinib + MTX- bzw. Adalimumab + MTX-Arm) aufgrund Nichteinhaltung von GCP-Richtlinien des Studienzentrums von Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.

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
Mortalität					
Gesamtmortalität (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	0 (0)	201	1 (0,5)	n. b.
ORAL STRATEGY	376	0 (0)	386	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Morbidität					
Remission (CDAI \leq 2,8) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	28 (14,5)	197	23 (11,7)	1,24 [0,74; 2,08]; 0,408
ORAL STRATEGY	376	70 (18,6)	386	65 (16,8)	1,11 [0,81; 1,50]; 0,521
Gesamt					1,14 [0,88; 1,49]; 0,324 ^a
Remission (SDAI \leq 3,3) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	28 (14,5)	197	25 (12,7)	1,14 [0,69; 1,89]; 0,601
ORAL STRATEGY	376	61 (16,2)	386	62 (16,1)	1,01 [0,73; 1,40]; 0,952
Gesamt					1,05 [0,80; 1,38]; 0,733 ^a
Remission (boolesche Definition) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	20 (10,4)	197	17 (8,6)	1,20 [0,65; 2,22]; 0,560
ORAL STRATEGY	376	49 (13,0)	386	47 (12,2)	1,07 [0,74; 1,56]; 0,722
Gesamt					1,11 [0,80; 1,52]; 0,540 ^a
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR \leq 3,2) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	174	35 (20,1)	176	50 (28,4)	0,71 [0,49; 1,03]; 0,073
ORAL STRATEGY	376	102 (27,1)	386	128 (33,2)	0,82 [0,66; 1,02]; 0,071
Gesamt					0,79 [0,65; 0,95]; 0,013 ^a
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 CRP \leq 3,2) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	88 (45,6)	197	86 (43,7)	1,04 [0,84; 1,30]; 0,700

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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
ORAL STRATEGY	376	175 (46,5)	386	201 (52,1)	0,89 [0,77; 1,03]; 0,128
Gesamt					0,94 [0,83; 1,06]; 0,308 ^a
niedrige Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	88 (45,6)	197	75 (38,1)	1,20 [0,95; 1,52]; 0,133
ORAL STRATEGY	376	187 (49,7)	386	204 (52,8)	0,94 [0,82; 1,08]; 0,390
Gesamt					1,01 [0,90; 1,14]; 0,868 ^a
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	86 (44,6)	197	73 (37,1)	1,20 [0,95; 1,53]; 0,133
ORAL STRATEGY	376	188 (50,0)	386	202 (52,3)	0,96 [0,83; 1,10]; 0,520
Gesamt					1,02 [0,91; 1,15]; 0,734 ^a
druckschmerzhaftes Gelenke ^b (≤ 1) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	54 (28,0)	197	60 (30,5)	0,92 [0,67; 1,25]; 0,591
ORAL STRATEGY	376	134 (35,6)	386	147 (38,1)	0,94 [0,78; 1,13]; 0,485
Gesamt					0,93 [0,79; 1,09]; 0,379 ^a
geschwollene Gelenke ^b (≤ 1) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	83 (43,0)	197	77 (39,1)	1,10 [0,87; 1,40]; 0,432
ORAL STRATEGY	376	190 (50,5)	386	203 (52,6)	0,96 [0,84; 1,10]; 0,570
Gesamt					1,00 [0,89; 1,13]; 0,990 ^a
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^c (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	97 (50,3)	197	103 (52,3)	0,96 [0,79; 1,17]; 0,689
ORAL STRATEGY	376	223 (59,3)	386	219 (56,7)	1,05 [0,93; 1,18]; 0,472
Gesamt					1,02 [0,92; 1,13]; 0,728 ^a

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
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^d (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	113 (58,6)	197	121 (61,4)	0,95 [0,81; 1,12]; 0,563
ORAL STRATEGY	376	241 (64,1)	386	247 (64,0)	1,00 [0,90; 1,11]; 0,976
Gesamt					0,99 [0,90; 1,08]; 0,751 ^a

Endpunkt-kategorie	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
Morbidität							
Schmerz (VAS) ^g (Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	148	59,19 (21,09)	-31,13 (22,60) ^f	158	56,29 (21,97)	-29,66 (22,71) ^f	-1,47 [-6,26; 3,31]; 0,545
ORAL STRATEGY	311	60,67 (22,38)	-33,30 (21,97) ^f	314	60,61 (22,55)	-31,65 (21,88) ^f	-1,65 [-5,05; 1,74]; 0,340
Gesamt							-1,60 [-4,44; 1,25]; 0,272 ^h
Krankheitsaktivität (VAS) - globale Einschätzung durch die Patienten ^g (Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	147	60,04 (21,42)	-31,68 (23,27) ^f	158	57,06 (22,26)	-27,76 (23,44) ^f	-3,92 [-8,87; 1,03]; 0,120
ORAL STRATEGY	311	61,68 (22,02)	-33,40 (22,12) ^f	314	60,21 (23,53)	-31,82 (22,05) ^f	-1,58 [-5,00; 1,84]; 0,366

Endpunkt-kategorie	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	Endpunkt	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)
Gesamt							-2,29 [-5,18; 0,60]; 0,121 ^h
Gesundheitszustand ⁱ (EQ-5D-VAS) (Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	Endpunkt nicht erhoben						
ORAL STRATEGY	311	48,11 (21,13)	24,57 (25,49)	314	45,81 (22,73)	25,31 (26,01)	0,73 [-2,21; 3,67]; 0,628
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)							
ORAL STANDARD	keine verwertbaren Daten						
ORAL STRATEGY	Endpunkt nicht erhoben						

Endpunkt-kategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2 akut ^l körperlicher Summenscore (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	99 (51,3)	197	102 (51,8)	0,99 [0,82; 1,20]; 0,924
ORAL STRATEGY	376	223 (59,3)	386	215 (55,7)	1,06 [0,94; 1,20]; 0,314
Gesamt					1,04 [0,94; 1,15]; 0,447 ^a
SF-36v2 akut ^l psychischer Summenscore (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	66 (34,2)	197	68 (34,5)	0,99 [0,75; 1,30]; 0,947

Endpunkt- kategorie	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
ORAL STRATEGY	376	169 (45,0)	386	154 (39,9)	1,13 [0,95; 1,33]; 0,159
Gesamt					1,08 [0,94; 1,25]; 0,261 ^a

Endpunkt- kategorie	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
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt; Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	148 (73,6)	201	146 (72,6)	–
ORAL STRATEGY	376	231 (61,4)	386	253 (65,5)	–
SUE (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	32 (15,9)	201	18 (9,0)	1,78 [1,03; 3,06]; 0,038
ORAL STRATEGY	376	27 (7,2)	386	24 (6,2)	1,15 [0,68; 1,96]; 0,595
Gesamt					1,42 [0,98; 2,08]; 0,067 ^a
Abbruch wegen UE (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	24 (11,9)	201	22 (11,0)	1,09 [0,63; 1,88]; 0,754
ORAL STRATEGY	376	26 (6,9)	386	37 (9,6)	0,72 [0,45; 1,17]; 0,183
Gesamt					0,86 [0,60; 1,23]; 0,411 ^a
Infektionen (Gesamtpopulation) ^k					
ORAL STANDARD	201	79 (39,3)	201	72 (35,8)	1,10 [0,85; 1,41]; 0,471
ORAL STRATEGY	376	123 (32,7)	386	128 (33,2)	0,99 [0,81; 1,21]; 0,895

Endpunkt- kategorie	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
Gesamt					1,03 [0,88; 1,20]; 0,744 ^a
schwerwiegende Infektionen (SOC ^l ; Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	11 (5,5)	201	3 (1,5)	3,67 [1,04; 12,95]; 0,044
ORAL STRATEGY	376	12 (3,2)	386	6 (1,6)	2,05 [0,78; 5,41]; 0,146
Gesamt					2,60 [1,21; 5,57]; 0,014 ^m
schwerwiegende Infektionen (SIE; Gesamtpopulation) ⁿ					
ORAL STANDARD	201	11 (5,5) ^o	201	5 (2,5) ^o	2,20 [0,78; 6,22] ^p ; 0,130 ^q
ORAL STRATEGY	376	14 (3,7) ^o	386	9 (2,3) ^o	1,60 [0,70; 3,64] ^p ; 0,270 ^q
Gesamt					1,81 [0,95; 3,46]; 0,070 ^r
<p>a: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt b: basierend auf 28 Gelenken c: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte d: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. f: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient) g: eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib + MTX. h: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt i: eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib + MTX. j: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte k: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. l: Operationalisiert als SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen m: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt n: Operationalisiert als Infektionen, die eine parenterale Antibiotikagabe oder Hospitalisierung erfordern oder ein anderes SUE-Kriterium erfüllen. Daten aus dem Addendum des IQWiG entnommen. o: eigene Berechnung des IQWiG p: eigene Berechnung des IQWiG, asymptotisch q: eigene Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994.]. Diskrepanzen zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) können sich aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden ergeben r: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28-4: Disease-Activity-Score-28-4; EULAR: European League Against Rheumatism;</p>					

ESR: Erythrozytensedimentationsrate; 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; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SIE: serious infection event; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

“

2. In Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wird die Angabe „(letzter Zugriff: 21. September 2017): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf“

durch die Angabe

„(letzter Zugriff: 10. Oktober 2018): https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf“ ersetzt.

3. In Nummer 4 wird die Tabelle zu „Patientenpopulation b2“ durch folgende Tabelle ersetzt:
„Patientenpopulation b2“

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	15.544,07 €
Methotrexat	51,79 € - 128,68 €
Gesamt	15.595,86 € – 15.672,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Abatacept	18.364,10 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	18.415,90 € – 18.492,78 €
Adalimumab	21.761,61 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	21.813,40 € – 21.890,29 €
Certolizumab Pegol	19.178,99 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	19.230,78 € – 19.307,67 €
Etanercept	17.295,16 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	17.346,95 € – 17.423,84 €
Golimumab	20.385,64 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	20.437,43 € – 20.514,32 €
Tocilizumab	21.761,61 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	21.813,40 € – 21.890,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.10.2018)“

4. Die Bestimmung zum Inkrafttreten in II. Nummer 2. wird aufgehoben.

II. Die Änderungen treten am Tag ihrer Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. November 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben