

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 19. Oktober 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tofacitinib (Xeljanz®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	18
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	19
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	19
2.4 Therapiekosten	20
3. Bürokratiekosten	28
4. Verfahrensablauf	28

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tofacitinib ist der 1. Mai 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 26. April 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tofacitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tofacitinib (Xeljanz®) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Zweckmäßige 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 unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

- a) für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:
 - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
- b) Für bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
 - Biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² 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

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

- 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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis steht eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Verfügung. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:

- Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAIDs/NSAR), wobei diese rein symptomatisch zum Einsatz kommen.
- Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide), z. B. Prednisolon, Methylprednisolon
- Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Basistherapeutika“, cDMARDs), z.B. MTX, Leflunomid, Sulfasalazin
- Weitere Wirkstoffe: D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin
- Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Biologika“, bDMARDs): TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab), Abatacept, Anakinra, Rituximab, Tocilizumab, JAK-Inhibitor (Baricitinib) und Sarilumab

Einige Wirkstoffe werden gemäß Zulassung nur bei schweren Formen der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, z.B. Rituximab, Ciclosporin oder Azathioprin. Diese Wirkstoffe kommen somit nur für einen Teil der Patienten in Frage und stellen keine zweckmäßige Vergleichstherapie für einen Großteil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation dar.

zu 2.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3.

Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 21. September 2017 in dem Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis für Baricitinib vor. Es liegt ein Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28. Juni 2013 über eine vergleichende Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis zu den Wirkstoffen Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra und Tocilizumab vor. Des Weiteren liegt ein vorläufiger Berichtsplan des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 21. Februar 2017 über biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis vor. Darüber hinaus sind die Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Leflunomid zu berücksichtigen. Die Therapiehinweise für Celecoxib und Etanercept sind nach Veröffentlichung der entsprechenden Beschlüsse im Bundesanzeiger rechtskräftig aufgehoben.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben,
- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist,
- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.

In der Zweitlinientherapie werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren² unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie

mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der European League Against Rheumatism³ (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird.

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientenkollektive als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Weiterhin wurde von den Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen, sodass eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe im vorliegenden Fall als gerechtfertigt angesehen wird. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch die Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

Die Leitlinie der EULAR³ empfiehlt den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF-alpha-Inhibitoren. Gleichermäßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab mit einem von der TNF-alpha-Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt wurde. Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den genannten Gruppen sind neben Zulassungsstatus und Erprobungsgrad ebenso Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch für Patienten mit

³ Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

oder ohne ungünstige Prognosefaktoren², die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Abatacept und Golimumab sind nur in Kombination mit MTX, demnach nur für Patientenpopulation b2, zugelassen.

Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie“ sind explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapie nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Seit Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe ebenso der Einsatz eines TNF-alpha-Inhibitors als zweckmäßig anzusehen.

Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet.

Demnach ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ein Wechsel der bDMARD-Therapie unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit zweckmäßig. Die Therapie sollte immer in Abhängigkeit von der Vortherapie gewählt werden und je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

Der JAK-Inhibitor Baricitinib sowie der Interleukin-Inhibitor Sarilumab stehen erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung. Daher werden diese als nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten wie folgt bewertet:

Änderungen gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund patientenübergreifender Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD vorgelegt. In der ORAL STANDARD-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden sowohl „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ als auch „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ eingeschlossen, die sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologika-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (Biologika-naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens (neue Patientengruppe b) durchgeführt wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils eines neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition auf Grundlage einer größeren Population möglich.

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib (weder als Monotherapie, noch in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist

Für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist (darunter sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch

Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben), ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation b1:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib als Monotherapie (bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Daten vorgelegt, so dass der Zusatznutzen von Tofacitinib in Kombination mit MTX nicht belegt ist.

Begründung für Patientenpopulation b2:

Basis der Nutzenbewertung sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Phase-III-Studien ORAL STANDARD (A3921064) sowie ORAL STRATEGY (A3921187) inklusive einer metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien. Bei der Studie ORAL STANDARD handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, 52-wöchige RCT im Parallelgruppendesign. Eingeschlossen wurden insgesamt 717 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben. Randomisiert wurden diese Patienten auf 5 Studienarme, wobei für die nachfolgende Nutzenbewertung die beiden Placebo+MTX-Arme sowie der Studienarm mit einer nicht zulassungskonformen Tofacitinib-Behandlung (10 mg BID, d.h. zweimal täglich) keine Relevanz haben. Die Nutzenbewertung basiert demnach auf den Daten der beiden relevanten Studienarme Tofacitinib+MTX (Interventionsarm) sowie Adalimumab+MTX (Vergleichsarm). Im Interventionsarm (n=204) wurde eine orale Behandlung mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib durchgeführt, während im Vergleichsarm (n=204) Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie zulassungskonform alle 2 Wochen als subkutane Injektion verabreicht wurde. Sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm erfolgte jeweils eine subkutane Placebo-Injektion bzw. eine orale Placebo-Gabe zur Verblindung. In beiden Armen wurde die individuelle, stabile (orale oder parenterale) MTX-Dosis der letzten 6 Wochen vor Studieneinschluss fortgeführt und gegebenenfalls im Rahmen einer Rescue-Therapie zeitlich begrenzt die Einnahme von Analgetika (Paracetamol oder Opioide), NSAIDs und/oder oralen Kortikosteroiden ermöglicht. Die Studiendauer betrug 52 Wochen. Die Studie ORAL STANDARD untersuchte als primäre Endpunkte die ACR20-Response (20-%ige Verbesserung in den ACR-Kriterien) zu Woche 24, den körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) zu Woche 12 sowie die Krankheitsaktivität (DAS28-ESR < 2,6) zu Woche 24; als sekundäre Endpunkte wurden weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zu Woche 24 und zu Woche 52 erfasst.

Die zweite für die Nutzenbewertung relevante Phase-III-Studie ORAL STRATEGY ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie mit einer Studiendauer von 12 Monaten. Eingeschlossen wurden (analog zur Studie ORAL STANDARD) Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben. Insgesamt wurden 1152 Patientinnen und Patienten auf die Arme Tofacitinib (n=386), Tofacitinib+MTX (n=378) und Adalimumab+MTX (n=388) randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind lediglich die Studienarme Tofacitinib+MTX sowie Adalimumab+MTX

relevant. Auch in dieser Studie wurde die Studienmedikation (inklusive MTX als Begleitbehandlung) analog zur Studie ORAL STANDARD in beiden Armen zulassungsgemäß verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studie ORAL STRATEGY war die ACR50-Response (50-%ige Verbesserung in den ACR-Kriterien) von Studienbeginn bis Monat 6. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen erhoben.

Da es sich bei der rheumatoiden Arthritis um eine chronische Erkrankung mit Langzeittherapie handelt, wurde für die vorliegende Bewertung der Datenschnitt zu Woche 52 abgebildet und herangezogen.

Innerhalb der relevanten Studienarme Tofacitinib+MTX bzw. Adalimumab+MTX sind nicht jeweils alle eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung in der vorliegenden Fragestellung geeignet, so dass jeweils nur diejenigen Teilpopulationen der beiden Studienarme betrachtet werden, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen. Dabei handelt es sich jeweils um diejenigen Patienten der Studienarme Tofacitinib+MTX bzw. Adalimumab+MTX, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren cDMARDs ansprachen. In die Auswertung fließen demnach einerseits Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD (hier MTX) ein [für die Studie ORAL STANDARD insg. 157 Patienten (n=81 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=76 im Adalimumab+MTX-Arm) sowie für die Studie ORAL STRATEGY insgesamt 457 Patienten (n=241 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=216 im Adalimumab+MTX-Arm)], und andererseits Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs ein [für die Studie ORAL STANDARD insgesamt 206 Patienten insgesamt (n=102 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=104 im Adalimumab+MTX-Arm) sowie für die Studie ORAL STRATEGY insgesamt 241 Patienten insgesamt (n=106 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=135 im Adalimumab+MTX-Arm)]. Auch wenn diese beiden Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar.

Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Tofacitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt hier hilfsweise entsprechend der im Dossier vorgelegten Aufteilung der Patientenpopulationen nach Vortherapie, da keine Darstellung der Ergebnisse der gesamten Population b2 vorliegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation b2

Mortalität

Für die Gesamtmortalität liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor. In beiden Studien wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. In der Gesamtstudienpopulation der relevanten Studienarme traten ein bzw. zwei Todesfälle jeweils in einem der beiden Studienarme während der

Beobachtungszeit auf. Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (CDAI \leq 2,8), niedriger Krankheitsaktivität (DAS28-ESR \leq 3,2), krankheitsspezifischer Symptome (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Schmerz, Fatigue, Schlafprobleme), Krankheitsaktivität sowie körperlicher Funktionsstatus dargestellt.

Remission (CDAI \leq 2,8)

Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da Janus-Kinase-Inhibitoren (darunter auch Tofacitinib) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, als besser geeignet angesehen.

Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI \leq 2,8 operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten in der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD unter Tofacitinib+MTX oder Adalimumab+MTX bei Einbeziehung der Ergebnisse beider Einzelstudien sowie der Metaanalyse annähernd gleich viele Patienten eine Remission (Gesamt-RR: 0,98 [0,69; 1,40]; p-Wert=0,919). In der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs lässt sich in der Studie ORAL STRATEGY ein signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX beobachten (RR: 1,81 [1,07; 3,07]; p-Wert=0,028). Aus der Studie ORAL STANDARD sowie der Metaanalyse beider Studien lässt sich jedoch kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX ableiten (Gesamt-RR: 1,46 [0,96; 2,21]; p-Wert=0,076).

Der Endpunkt „Remission“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI), den DAS28-4 ESR bzw. CRP sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Die für den Endpunkt „Remission“ durch die Operationalisierung als CDAI \leq 2,8 vorhandenen Effekte lassen sich durch keine der weiteren abgebildeten Operationalisierungen der Remission bestätigen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX weder ein positiver, noch ein negativer Effekt.

Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR \leq 3,2)

Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf

einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR $\leq 3,2$ stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $\leq 3,2$) zeigt sich unabhängig von der Vortherapie in der Studie ORAL STANDARD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Tofacitinib+MTX und dem Vergleichsarm Adalimumab+MTX. In der Studie ORAL STRATEGY hingegen zeigt sich für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (RR: 0,74 [0,56; 0,97]; p-Wert=0,028), der sich auch in der Metaanalyse für diese Teilpopulation als statistisch signifikant abbildet (Gesamt-RR: 0,74 [0,58; 0,95]; p-Wert=0,018). Für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs zeigen sich weder in der Studie ORAL STRATEGY noch in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede.

Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den DAS28-4 CRP, den SDAI, den CDAI sowie über das Ansprechen nach EULAR (DAS28-4 basiert) erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ weitere Operationalisierungen unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR $\leq 3,2$ beobachtete Nachteil bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD für Tofacitinib+MTX gegenüber der Vergleichsintervention durch keinen der weiteren Auswertungen (DAS28-4 CRP, SDAI, CDAI) bestätigt; in der Gesamtschau wird daher für die niedrige Krankheitsaktivität weder ein Vorteil, noch ein Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX abgeleitet.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

In den Studien wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad des Druckschmerzes der Gelenke ermittelt und die Auswertung u.a. auf Basis von 28 Gelenken durchgeführt. Für den Anteil der Patienten mit ≤ 1 druckschmerzhaftes Gelenk zu Woche 52 lässt sich unabhängig von der Vortherapie weder in den beiden Studien, noch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX ableiten.

Anzahl geschwollener Gelenke

In den Studien wurden 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad der Schwellung der Gelenke ermittelt. Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung des Anteils der Patienten mit ≤ 1 geschwollenem Gelenk zu Woche 52 lässt sich ebenfalls unabhängig von der Vortherapie weder in einer der beiden Studien, noch in der metaanalytischen Betrachtung der beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX feststellen.

Schmerz (VAS)

Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Weder in den beiden Studien, noch in der Metaanalyse der beiden Studien zeigt sich unabhängig von der

Vortherapie für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Krankheitsaktivität (VAS über Patient Global Assessment of Arthritis [PatGA])

Die patientenberichtete Krankheitsaktivität stellt für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In den Studien wurde die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer aktuellen Beeinträchtigung durch ihre rheumatoide Arthritis zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keinerlei Beeinträchtigung“ und ein Wert von 100 mm „höchste Beeinträchtigung“ bedeutet.

Sowohl in der Studie ORAL STRATEGY (MD -6,91 [-13,20; -0,62]; p-Wert=0,031) als auch in den metaanalytischen Auswertungen der beiden Studien (ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD) (MD -6,17 [-10,79; -1,56]; p-Wert=0,009) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs. Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,28 [-0,49; -0,07]). In der Studie ORAL STANDARD zeigt sich kein Unterschied für diese Teilpopulation. Die Vorteile von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX bestätigen sich für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD weder in einer der beiden Studien, noch in der Metaanalyse der Studien. In der Gesamtschau wird daher kein Vorteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX abgeleitet.

Fatigue (Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)

Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue, erhoben mittels des validierten Selbstbewertungsinstruments FACIT-F, zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 in den beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Effekt im Vergleich der Behandlungsarme.

Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte)

Der Patientenfragebogen (Health Assessment Questionnaire - Disability Index, HAQ-DI) erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens. Er besteht aus 8 Domänen (Anziehen/Ankleiden, Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und Allgemeine tägliche Aktivitäten). Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet, wobei ein Wert von 0 „ohne Schwierigkeiten“ und ein Wert von 3 „unfähig zur Durchführung“ entspricht. Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Funktionsstatus berechnet. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich unabhängig von der Art der Vortherapie in beiden Studien und in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Vorteil zwischen den Behandlungsgruppen.

Schlafprobleme (Medical Outcome Study (MOS)-Schlafscore)

Bei dem MOS Schlafscore handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung von Schlafproblemen bei Patienten und Patientinnen mit rheumatoider Arthritis. Der Fragebogen umfasst insgesamt 12 Items zu unterschiedlichen Aspekten von Schlafproblemen, aus denen sich insgesamt 7 verschiedene Skalen ableiten lassen. Für die Indikation rheumatoide Arthritis wurden insbesondere 3 der 7 Skalen validiert. Die Items und Skalen werden jeweils in einem Wertebereich von 0 bis 100 beantwortet, wobei ein höherer Wert auf größere Schlafprobleme hinweist. Für den Endpunkt Schlafprobleme (MOS Schlafscore) liegen für die Studie ORAL STANDARD keine verwertbaren Daten vor. In der Studie ORAL STRATEGY wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Lebensqualität

Health Survey Short Form 36 (SF-36)

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 v2akut herangezogen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich zur Auswertung als mittlere Veränderung im Summenscore vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von $\geq 2,5$ werden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da in der vorliegenden Indikation eine MID $\geq 2,5$ für die Summenskalen des SF-36 nicht als valide angesehen wird.

SF-36v2 akut-körperlicher Summenscore

Aus den Auswertungen zur mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores des SF-36v2akut zu Woche 52 lässt sich unabhängig von der Art der Vortherapie für beide Studien und die Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten eines der beiden Therapieregimes ableiten.

SF-36v2 akut-psychischer Summenscore

Auch für die Auswertungen zur mittleren Veränderung des psychischen Summenscores des SF-36v2akut zu Woche 52 zeigte sich in beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie ORAL STRATEGY zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs (MD 2,58 [0,16; 5,01]; p-Wert=0,036). Dieser Effekt bestätigt sich jedoch weder in der Studie ORAL STANDARD, noch in der metaanalytischen Auswertung der beiden Studien. Auch bildet sich der Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in den Auswertungen für die Teilpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD weder in einer der beiden Studien, noch in der Metaanalyse der Studien ab. In der Gesamtschau wird daher kein Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX abgeleitet.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich, in Abhängigkeit von der Vortherapie, für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Studie ORAL STANDARD (15,7 % vs. 5,1 %; RR 3,05 [1,04; 8,97]; $p=0,030$). Die Studie ORAL STRATEGY sowie die Metaanalyse beider Studien bestätigen die negativen Effekte von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für diese Teilpopulation nicht; Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mehrere cDMARDs zeigt sich weder für die beiden Einzelstudien, noch für die Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt.

Des Weiteren ergibt sich für den Endpunkt SUE für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD für die Studie ORAL STANDARD eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten unter 65 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil. Diese Effektmodifikation ist jedoch nicht konsistent zwischen den beiden Studien. Die metaanalytische Auswertung der beiden Studien ergab ebenfalls keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, so dass diese in der Gesamtschau als nicht relevant eingestuft wird.

Abbruch wegen UE

Für den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich in beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Infektionen

Für den patientenrelevanten Endpunkt Infektionen (UE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich ebenfalls in beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Weitere Spezifische UE, Schwerwiegende Infektionen

Eine vollständige Gesamtübersicht der häufigen UE und SUE, differenziert nach Krankheitskonzepten/Organsystemen (als SOCs⁴ und PT⁵ nach MedDRA⁶), legte der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation für keine der beiden Studien vor. Eine Auswahl weiterer spezifischer UE konnte nicht getroffen werden, da Auswertungen zu häufigen UE, SUE und Abbrüchen wegen UE für die relevanten Teilpopulationen fehlen.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen (SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) legte der Unternehmer für den Endpunkt lediglich eine Auswertung für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD vor. Auf Basis eigener Auswertungen ergaben sich für die beiden

⁴ System Organ Classes

⁵ Preferred Term

⁶ Medical Dictionary for Regulatory Activities

Teilpopulationen für schwerwiegende Infektionen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2

Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen, liegt aufgrund der Zusammenlegung der Patientenpopulationen keine Auswertung der gesamten Patientenpopulation für beide Studien vor. Daher wurden hilfsweise die Auswertungen der beiden Teilpopulationen (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und Vorbehandlung mit einem cDMARD sowie Patienten mit Vorbehandlung mit mehreren cDMARDs) aufgeführt und hier dargestellt. Auch wenn die beiden ursprünglichen Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn einer bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Dies ermöglicht des Weiteren eine validere Aussage zu den patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Sicherheitsprofil, da die Auswertungen auf einer größeren Patientenzahl basieren.

Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität weder anhand der Remission, noch anhand der niedrigen Krankheitsaktivität statistisch signifikante Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Auch lassen sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen weder für die patientenrelevanten Symptome Fatigue, Schmerzen, Krankheitsaktivität oder geschwollene/ druckschmerzhaft Gelenke, noch für den körperlichen Funktionsstatus ableiten.

In der Kategorie der Lebensqualität (erfasst mithilfe des generischen Instruments SF-36v2 akut) ergeben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und der Vergleichsbehandlung mit Adalimumab+MTX.

In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich auch hier insgesamt kein höherer Schaden von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.

In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie Lebensqualität für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX weder positive, noch negative Effekte; in den hier betrachteten Endpunkten ergibt sich für bDMARD-naive Patienten, für die eine bDMARD-Therapie erstmalig in Frage kommt, keine Unterschiede. Die Nachteile von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX bei den Nebenwirkungen aus der Studie ORAL STANDARD beschränken sich auf die Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD (n=161) und werden in der Studie ORAL STRATEGY (n=457) und in der Metaanalyse nicht bestätigt, so dass für Tofacitinib+MTX gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX kein Zusatznutzen abgeleitet wird. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie des Addendums erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als nicht belegt.

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

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation c für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Die mit der Stellungnahme eingereichten Auswertungen für die Patientenpopulation c datieren vom 11. Januar 2017. Es ist somit nicht ersichtlich, inwieweit diese vollständigen Auswertungen tatsächlich nicht schon zum für die Dossiereinreichung maßgeblichen Zeitpunkt (1. Mai 2017) vorgelegt werden konnten. Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass die Daten auch schon zu einem früheren Zeitpunkt hätten vorgelegt werden können. Mithin können die mit der Stellungnahme nachgereichten Daten als verfristet eingereicht angesehen werden und wurden somit im laufenden Nutzenbewertungsverfahren nicht mehr berücksichtigt.

Nach § 35a Abs. 1 Satz 3 bis 5 SGB V i.V.m. § 5 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV ist der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV nachzuweisen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die von ihm vorzulegenden Nachweise spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen (§ 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV), er hat keine Amtsermittlungspflicht (vgl. § 5 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV). Daraus ergibt sich, dass der G-BA nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat.

Zwar ist es nach 5. Kapitel § 19 Abs. 2 VerfO grundsätzlich nicht ausgeschlossen, dass ein pharmazeutischer Unternehmer in Reaktion auf die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 2 SGB V ergänzende Unterlagen bzw. Daten im Stellungnahmeverfahren einreichen kann, die der G-BA im Rahmen der Beschlussfassung nach § 35a Abs. 3 SGB V auch berücksichtigt. Nach dem Sinn und Zweck der Verfahrensqualität der Nutzenbewertung sichernden Fristenregelungen in § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V i.V.m. § 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV kann dies jedoch insbesondere nicht für solche Unterlagen und Daten gelten, die der pharmazeutische Unternehmer zunächst zur Vorbereitung eines Dossiers in Befolgung der ihm obliegenden Darlegungs- und Beweispflichten zum Nachweis eines Zusatznutzens erstellt, sie aber anschließend nicht zum maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorlegt. Denn ein solches Vorgehen steht mangels inhaltlicher Nachvollziehbarkeit der mit dem Dossier eingereichten Daten nicht nur der Erstellung einer gesetzeskonformen Nutzenbewertung entgegen, sondern nimmt auch den nach § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V stellungnahmeberechtigten Personen und Organisationen die Möglichkeit, ihr Stellungnahmerecht in einer für die Nutzenbewertung zweckverwirklichenden Weise auszuüben.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tofacitinib für Patientenpopulation b2 findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden, die zuvor vom G-BA gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO bestimmt wird. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist (Patientenpopulation b2, darunter sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben), legte der pharmazeutische Unternehmer eine getrennte Auswertung entsprechend der vorangegangenen Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Aufteilung der Patientenpopulationen vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird abweichend davon eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen (neue Patientengruppe b), als sinnvoll erachtet. Auch wenn sich diese beiden Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterscheiden, ist der G-BA im Nachgang zur mündlichen Anhörung zu der Schlussfolgerung gelangt, dass die Patienten mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar sind und demnach eine Zusammenfassung zu einer Patientenpopulation als sachgerecht angesehen wird. Die im Rahmen dieses Nutzenbewertungsverfahrens vorgelegten Auswertungen der Teilpopulationen aus den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sowie die metaanalytische Auswertung der Teilpopulationen der beiden Studien lassen nicht mit hinreichender Sicherheit eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens für das von der Gruppe b2 umfasste Gesamtpatientenkollektiv zu. Es kann nicht mit ausreichender Sicherheit gewährleistet werden, dass die Auswertung der Gesamtpopulation nicht zu abweichenden Ergebnissen führt. Diese Unsicherheit betrifft insbesondere die beiden patientenrelevanten Endpunkte SUE und schwerwiegende Infektionen. Auch unter Berücksichtigung des neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition und dem damit verbundenen potentiell komplexen Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren erscheint eine abschließende Beurteilung des Zusatznutzens von Tofacitinib auf Basis der nach Vortherapie getrennt vorgelegten Auswertungen für die Gesamtpopulation nur mit Unsicherheiten möglich. Der G-BA erachtet es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Tofacitinib für die Patientenpopulation b2 zu befristen. Die vorhandenen Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus den beiden direkten Vergleichsstudien ORAL STANDARD sowie ORAL STRATEGY sind nach Ablauf der Befristung in Form einer gemeinsamen Auswertung der beiden Studien sowie der Metaanalyse für das im laufenden Verfahren zusammengefassten Patientenkollektiv (Patientenpopulation b2) im Dossier vorzulegen. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von 6 Monaten als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tofacitinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tofacitinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein erneutes Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Tofacitinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2 einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf den Beschluss des G-BA zu Baricitinib im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017⁷ stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.

2.3 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.

⁷ Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2017).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib	2 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	365
ggf. Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Leflunomid	1 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Sulfasalazin	2-3 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Chloroquin-phosphat	1 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	322 ⁸
Hydroxychloroquin-sulfat	1-2 x täglich ⁹	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1				
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Etanercept	1 x	kontinuierlich	kontinuierlich	52

⁸ Entsprechend der Fachinformation können kumulative Gesamtdosierungen von 1 g Chloroquin pro Kilogramm Körpergewicht oder 50 – 100 g Gesamtdosis zu einer Schädigung der Retina führen. Deshalb sollte eine kumulative Gesamtdosis 50 g Chloroquin nicht überschritten werden. Daraus resultiert, dass bei einer täglichen Einnahme von 250 mg Chloroquinphosphat die kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin nach 322 Therapietagen erreicht wird und somit maximal 322 Behandlungstage pro Jahr in die Jahrestherapiekosten eingehen.

⁹ Für Hydroxychloroquinsulfat sieht die Fachinformation zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine Erhaltungsdosis von einer Filmtablette 1-2 mal täglich vor, was einer Dosierung von 200-400 mg/Tag entspricht; die Dosierung ist gewichtsabhängig anzupassen. Bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg ergibt sich laut Fachinformationsempfehlung das Einnahmeschema von 2 Tabletten à 200 mg täglich. Die Anfangsdosis von 2- bis 3-mal täglich 400-600 mg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	wöchentlich ¹⁰			
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2				
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Etanercept ¹⁰	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Golimumab	1 x monatlich	kontinuierlich	kontinuierlich	12
Abatacept	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Etanercept ¹⁰	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Golimumab	1 x monatlich	kontinuierlich	kontinuierlich	12
Abatacept	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52

¹⁰ Für die 50 mg Dosierung sind Biosimilars auf dem Markt verfügbar, so dass die Jahrestherapiekosten für die 1x wöchentlich 50 mg Dosierung wirtschaftlicher sind und hier dargestellt werden.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Rituximab	2x pro Zyklus in Woche 1+3; max. 2 Zyklen pro Jahr	kontinuierlich	2	2 - 4

Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg¹¹, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib	5 mg	10 mg/Tag	56 Tab	730 Tab
ggf. Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab

¹¹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile]

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Leflunomid	10 - 20 mg	10 - 20 mg/Tag	100 Tab	365 Tab
Sulfasalazin	500 mg	2000-3000 mg/Tag	300 Tab	1460 - 2190 Tab
Chloroquin-phosphat	250 mg	250 mg/Tag	100 Tab	322 Tab
Hydroxy-chloroquinsulfat	200 mg	400 mg/Tag	100 Tab	730 Tab
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1				
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Golimumab	50 mg	50 mg/Monat	3 FS	12 FS
Abatacept	125 mg	125 mg/Woche	12 FP	52 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Golimumab	50 mg	50 mg/Monat	3 FS	12 FS
Abatacept	125 mg	125 mg/Woche	12 FP	52 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS
Rituximab	500 mg	2x je 1000 mg pro Zyklus; max. 2 Zyklen pro Jahr	1 DF	4 - 8 DF

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertipen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; Tab: Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tofacitinib	4641,56 € (5 mg; 182 Tab.)	4377,98 € [1,77 € ¹² ; 261,81 € ¹³]
ggf. Methotrexat	33,42 € ¹⁴ (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 € ¹² , 1,77 € ¹³]
ggf. Methotrexat	41,29 € ¹⁴ (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 € ¹² , 2,40 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a		
Methotrexat	33,42 € ¹⁴ (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 € ¹² , 1,77 € ¹³]
Methotrexat	41,29 € ¹⁴ (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 € ¹² , 2,40 € ¹³]
Leflunomid	237,04 € ¹⁴ (10 mg; 100 Tab.)	217,39 € [1,77 € ¹² ; 17,88 € ¹³]
Leflunomid	409,46 € ¹⁴ (20 mg; 100 Tab.)	376,17 € [1,77 € ¹² ; 31,52 € ¹³]
Sulfasalazin	77,90 € ¹⁴ (500 mg; 300 Tab.)	70,84 € [1,77 € ¹² ; 5,29 € ¹³]
Chloroquin-phosphat	31,56 € ¹⁴ (250 mg; 100 Tab.)	28,16 € [1,77 € ¹² ; 1,63 € ¹³]

¹² Rabatt nach § 130 SGB V

¹³ Rabatt nach § 130a SGB V

¹⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Hydroxychloro- quinsulfat	31,56 € ¹⁴ (200 mg; 100 Tab.)	28,16 € [1,77 € ¹² ; 1,63 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1		
Adalimumab	5231,36 € (40 mg; 6 FP)	4934,10 € [1,77 € ¹² ; 295,49 € ¹³]
Etanercept	4231,35 € (50 mg; 12 FS)	3991,20 € [1,77 € ¹² ; 238,38 € ¹³]
Certolizumab pegol	4610,45 € (200mg; 6 FP)	4348,65 € [1,77 € ¹² ; 260,03 € ¹³]
Tocilizumab	5231,36 € (162 mg; 12 FS)	4934,10 € [1,77 € ¹² ; 295,49 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2		
Methotrexat	33,42 € ¹⁴ (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 € ¹² ; 1,77 € ¹³]
Methotrexat	41,29 € ¹⁴ (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 € ¹² ; 2,40 € ¹³]
Adalimumab	5231,36 € (40 mg; 6 FP)	4934,10 € [1,77 € ¹² ; 295,49 € ¹³]
Etanercept	4231,35 € (50 mg; 12 FS)	3991,20 € [1,77 € ¹² ; 238,38 € ¹³]
Certolizumab pegol	4610,45 € (200mg; 6 FP)	4348,65 € [1,77 € ¹² ; 260,03 € ¹³]
Golimumab ¹⁵	5308,97 € (50 mg; 3 FS)	5007,28 € [1,77 € ¹² ; 299,92 € ¹³]
Abatacept ¹⁵	4414,53 € (125 mg; 12 FP)	4163,92 € [1,77 € ¹² ; 248,84 € ¹³]
Tocilizumab	5231,36 € (162 mg; 12 FS)	4934,10 € [1,77 € ¹² ; 295,49 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c		
Methotrexat	33,42 € ¹⁴ (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 € ¹² ; 1,77 € ¹³]
Methotrexat	41,29 € ¹⁴ (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 € ¹² ; 2,40 € ¹³]
Adalimumab	5231,36 € (40 mg; 6 FP)	4934,10 € [1,77 € ¹² ; 295,49 € ¹³]
Etanercept	4231,35 € (50 mg; 12 FS)	3991,20 € [1,77 € ¹² ; 238,38 € ¹³]
Certolizumab pegol	4610,45 € (200mg; 6 FP)	4348,65 € [1,77 € ¹² ; 260,03 € ¹³]

¹⁵ nur in Kombination mit MTX zugelassen

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Golimumab ¹⁵	5308,97 € (50 mg; 3 FS)	5007,28 € [1,77 € ¹² ; 299,92 € ¹³]
Abatacept ¹⁵	4414,53 € (125 mg; 12 FP)	4163,92 € [1,77 € ¹² ; 248,84 € ¹³]
Tocilizumab	5231,36 € (162 mg; 12 FS)	4934,10 € [1,77 € ¹² ; 295,49 € ¹³]
Rituximab ¹⁵	1644,48 € (500 mg; 1 DF)	1552,07 € [1,77 € ¹² ; 90,64 € ¹³]

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertigpen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; Tab: Tabletten

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b und c (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept, Tocilizumab, Rituximab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab Pegol oder Golimumab oder Rituximab oder Abatacept eingeleitet wird.

Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Tofacitinib ebenfalls erforderlich.

Da für die Patientenpopulationen b und c daher kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss verzichtet.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander

abgestimmte Schritte erforderlich¹⁶. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Tofacitinib				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Tofacitinib Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab Rituximab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Tofacitinib Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab Rituximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,01 €	16,01 €
Tofacitinib Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Rituximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁷	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁸	1	89,50 €	89,50 €

¹⁶ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

¹⁷ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

¹⁸ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 23. Juni 2016, eingegangen am 23. Juni 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. August 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. August 2016 statt.

Am 26. April 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. April 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tofacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 12. September 2017 statt.

Mit Schreiben vom 12. September 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. September 2017 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Oktober 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. September 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. September 2017 5. Oktober 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken