

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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

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
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten.....	13
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	19

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 5 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Tofacitinib ist der 1. Mai 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO am 30. April 2018 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 2018 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.

Da der Erstbeschluss des G-BA vom 19. Oktober 2017 nur für Patientengruppe b2 eine Befristung vorsieht, wird nachfolgend nur für Patientengruppe b2 eine Neubewertung nach Fristablauf durchgeführt.

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

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

b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

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

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.

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

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, 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 liegen drei Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis vor, für Baricitinib vom 21. September 2017, für Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 sowie für Sarilumab vom 15. Februar 2018.

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 Vorbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 6. Juni 2018 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 Prognosefaktoren 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 Patientengruppen als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Im vorliegenden Fall wird eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe als gerechtfertigt angesehen, da das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation

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

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

keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die 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 die 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, 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 in Kombination mit MTX. Gleichermäßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab - jeweils in Kombination mit MTX - 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. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch für Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren², die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. bDMARD sollten grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und die Bildung von neutralisierenden „Anti-Drug-Antibodies“ reduziert ist. Nur für Patienten, die MTX nicht vertragen oder die eine MTX-Kontraindikation haben, kommt eine Monotherapie mit einem bDMARD in Frage. Die Datenlage zur Monotherapie mit dem anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab bei MTX-Unverträglichkeit wird auch in Anbetracht des Sicherheitsprofils von Tocilizumab aktuell nicht als ausreichend bewertet, um die ebenfalls in Monotherapie zugelassenen TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Certolizumab pegol in dieser Situation (Patientenpopulation b1) als weniger zweckmäßige Alternativen zu betrachten, sodass auch in diesem Fall alle zugelassenen bDMARD als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. 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 gleichermaßen zweckmäßig.

Der JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib 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:

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

b2) Für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX nicht belegt.

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 Opiode), 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. Auch wird nachfolgend für diejenigen Endpunkte, für die eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD möglich war, auf die Ergebnisse der Metaanalyse abgestellt.

Der pU legt für die aktuelle Bewertung lediglich die Daten für die Gesamtpopulation der relevanten Studienarme dar, obwohl Daten für die relevanten Teilpopulationen vorhanden wären. Von der Gesamtpopulation umfasst sind auch Patienten, die bereits mit einem bDMARD vorbehandelt sind.

Da in den Gesamtpopulationen der Studien nur < 10 % der Patienten nicht der Fragestellung entsprechen, können die Daten der Gesamtpopulation jedoch herangezogen werden. Somit werden abweichend zur Erstbewertung die Gesamtpopulationen (*Full Analysis Set Safety- bzw. Wirksamkeitspopulation*) der jeweiligen Studienarme den Auswertungen zugrunde gelegt. Somit fließen die primäre Auswertung überwiegend Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem oder mehreren cDMARDs (hier MTX) ein [für die Studie ORAL STANDARD insg. 408 Patienten (n=198 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=199 im Adalimumab+MTX-Arm) sowie für die Studie ORAL STRATEGY insgesamt 766 Patienten (n=376 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=386 im Adalimumab+MTX-Arm)].

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation b2

Mortalität

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

Morbidität

Die Morbidität wird vom pharmazeutischen Unternehmer erhoben mittels Remission, niedriger Krankheitsaktivität, krankheitsspezifischer Symptome, patientenberichteter Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus sowie Gesundheitszustand.

Remission (CDAI \leq 2,8; SDAI \leq 3,3; boolesche Definition nach ACR-EULAR)

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. Daher 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 unter Tofacitinib+MTX oder Adalimumab+MTX annähernd gleich viele Patienten eine Remission (Metaanalyse - Gesamt-RR: 1,14 [0,88; 1,49]; p-Wert=0,324).

Der Endpunkt „Remission“ wurde in beiden Studien darüber hinaus u.a. über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Für den Endpunkt „Remission“ zeigten analog zu den Ergebnissen der Operationalisierung als CDAI \leq 2,8 weder die Operationalisierung als SDAI \leq 3,3, noch die Operationalisierung über die boolesche Definition nach ACR-EULAR statistisch signifikante Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. 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; DAS28-4 CRP \leq 3,2, SDAI \leq 11, CDAI \leq 10)

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 in der Metaanalyse der beiden Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten des Interventionsarm Tofacitinib+MTX gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab+MTX (Gesamt-RR: 0,79 [0,65; 0,95]; p-Wert=0,013).

Der Effekt zuungunsten von Tofacitinib + MTX wird aber weder von der Operationalisierung DAS28-4 C-reaktives-Protein (DAS28-4 CRP) $\leq 3,2$ noch von den Operationalisierungen SDAI ≤ 11 oder CDAI ≤ 10 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 in der Metaanalyse kein 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 in der metaanalytischen Betrachtung der beiden Studien kein 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). Die über die VAS erhobene Schmerzintensität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. In der Metaanalyse der beiden Studien zeigt sich für die mittlere Veränderung kein 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.

In der Metaanalyse zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.

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 der Metaanalyse 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 in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied 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 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.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand, erfasst mittels EQ-5D VAS, zeigt sich in der Studie ORAL STRATEGY kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX. In der Studie ORAL STANDARD wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Lebensqualität

Health Survey Short Form 36 (SF-36) (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 Punkte)

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 vorgelegten

Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 5 werden für die Nutzenbewertung in der Indikation rheumatoide Arthritis als valide herangezogen.

SF-36v2 akut-körperlicher und psychischer Summenscore

In den Auswertungen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im körperlichen und psychischen Summenscore zeigt sich für die Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten eines der beiden Therapieregimes.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Metaanalyse.

Abbruch wegen UE, Infektionen

Für die patientenrelevanten Endpunkte Abbruch wegen UE sowie Infektionen ergibt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Schwerwiegende Infektionen (SOC; SIE)

Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen liegen die Ergebnisse aus zwei verschiedenen Operationalisierungen vor.

Für die Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX in der Metaanalyse (Gesamt-RR: 2,60 [1,21; 5,57]; p-Wert=0,014).

Die a priori geplante und bei der rheumatoiden Arthritis gebräuchliche Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als serious infection event (SIE) erfasst im Gegensatz zur SUE-Operationalisierung auch solche Infektionen, bei denen eine parenterale, nicht stationäre Antibiotikatherapie erforderlich ist. Bei der Auswertung der SIE-Daten zeigte sich in der Metaanalyse für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gesamt-RR: 1,81 [0,95; 3,46]; p-Wert=0,070; siehe auch Addendum).

Da in der vorliegenden Indikation über die Operationalisierung SIE auch schwerwiegende Infektionen erfasst werden, die über die SUE „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ hinausgehen, wird sie als die hier relevantere Operationalisierung angesehen. Insgesamt wird daher für den Endpunkt weder ein Vor-, noch ein Nachteil abgeleitet.

Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2

Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen, liegen Auswertungen der beiden Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD inklusive einer Metaanalyse beider Studien vor.

Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Remission, niedrige Krankheitsaktivität, Fatigue, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität,

geschwollene und druckschmerzhaft Gelenke, körperlicher Funktionsstatus oder den Gesundheitszustand) sowie Lebensqualität keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX.

Auch in der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile ableiten.

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.

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 die vorangegangenen Beschlüsse des G-BA im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017⁴ 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: 10. Oktober 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.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 Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib; Beschluss vom 19. Oktober 2017 zu Tofacitinib; Beschluss vom 15. Februar 2018 zu Sarilumab.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2018).

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/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tofacitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie b2			
Abatacept	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 2 Wochen	26	1
Certolizumab pegol	kontinuierlich, 1 x alle 2 Wochen	26	1
Etanercept	kontinuierlich, 2 x wöchentlich	104	1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1

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 77 kg⁵, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib	2x 5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Methotrexat	7,5 mg – 20 mg	7,5 mg – 20 mg	1x 7,5 mg – 2 x 10 mg	52	52 x 7,5 mg – 104 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie b2					
Abatacept	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52	52 x 125 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26	26 x 40 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26	26 x 200 mg
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104	104 x 25 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Methotrexat	7,5 mg – 20 mg	7,5 mg – 20 mg	1x 7,5 mg – 2 x 10 mg	52	52 x 7,5 mg – 104 x 10 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52	52 x 162 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

⁵ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 08.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib	182 Filmtabletten à 5 mg	3.877,14 €	1,77 €	0,00 €	3.875,37 €
Methotrexat 7,5 mg ⁶	30 Tabletten 7,5 mg	33,42 €	1,77 €	1,77 €	29,88 €
Methotrexat 10 mg ⁶	30 Tabletten 10 mg	41,29 €	1,77 €	2,40 €	37,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie b2					
Abatacept	12 Fertigpens à 125 mg	4.492,96 €	1,77 €	253,32 €	4.237,87 €
Adalimumab	6 Fertigpens à 40 mg	5.324,49 €	1,77 €	300,81 €	5.021,91 €
Certolizumab pegol	6 Fertigpens à 200 mg	4.692,40 €	1,77 €	264,71 €	4.425,92 €
Etanercept	24 Fertigspritzen mit 25 mg	4.231,34 €	1,77 €	238,38 €	3.991,19 €
Golimumab	3 Fertigspritzen à 50 mg	5.403,50 €	1,77 €	305,32 €	5.096,41 €
Methotrexat 7,5 mg ⁶	30 Tabletten à 7,5 mg	33,42 €	1,77 €	1,77 €	29,88 €
Methotrexat 10 mg ⁶	30 Tabletten à 10 mg	41,29 €	1,77 €	2,40 €	37,12 €
Tocilizumab	12 Fertigpens à 162 mg	5.324,49 €	1,77 €	300,81 €	5.021,91 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018

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.

⁶ Festbetrag der Stufe 1.

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulation b (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept, Tocilizumab) 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.

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

Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Tofacitinib ebenfalls erforderlich.

Da für die Patientenpopulation b daher kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf eine 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 erforderlich⁷. 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				
Tofacitinib Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab	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	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,19 €	16,19 €

⁷ „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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Golimumab Abatacept Tocilizumab				
Tofacitinib Adalimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Etanercept Certolizumab Pegol	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁸	1	5,50 €	5,50 €
Golimumab Abatacept	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁹	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Rechtshängiger Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. 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, 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.

⁸ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

⁹ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.

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. Das Plenum hat mit Beschlussfassung in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 30. April 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2018 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 27. Juli 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 11. September 2018 statt.

Mit Schreiben vom 11. September 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 4. Oktober 2018 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 23. Oktober 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Plenum	19. Oktober 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Beschlussfassung
AG § 35a	4. September 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. September 2018 1. Oktober 2018 16. Oktober 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	1. November 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	------------------	---

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken