

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

## **hier: Wirkstoff Tofacitinib (CU)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. Januar 2019  
von 15:15 Uhr bis 15:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Holland  
Frau Dr. Sternberg

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Herr Franke  
Frau Dr. Herrmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr  
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Gladbach  
Frau Dr. Steck

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Behmer  
Frau Dr. Dietz  
Frau Dr. Kisser  
Herr Leverkus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Batra  
Frau Größ

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Atreya

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zu Beginn des neuen Jahres wünschen wir auch denjenigen, die jetzt neu sind, noch ein frohes neues Jahr. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Tofacitinib, hier Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2018, zu der Stellung genommen haben zum einen Pfizer als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, dann die DGVS, die Fachgruppe CED im Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen, des Weiteren AMGEN, Medac, MSD Sharp & Dohme, Takeda, AbbVie und der vfa.

Wir haben eine ganze Reihe von Teilnehmern, die wir zunächst für das Protokoll hier begrüßen müssen. Für Pfizer ist wieder Herr Leverkus da – er war eben schon da –, außerdem Frau Dr. Kisser, Frau Dr. Dietz und Herr Dr. Behmer – jawohl. Herr Professor Dr. Augustin für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft ist nicht da. Es müsste aber für die DGVS Herr Professor Dr. Atreya da sein – jawohl. Dann haben wir für AbbVie Herrn Dr. Holland und Frau Dr. Sternberg – ja –, weiter Herrn Franke und Frau Dr. Hermann für AMGEN – ja –, dann die Herren Bahr und Dr. Erdmann für Medac, die wir schon den ganzen Morgen hier haben, außerdem Herrn Dr. Gladbach sowie Frau Dr. Steck von MSD – ja –, Herrn Dr. Batra und Frau Gruß von Takeda – ja – und die Herren Rasch und Werner vom vfa. Seien Sie herzlich willkommen!

Wir führen wieder Wortprotokoll. Bitte benutzen Sie das Mikrofon und nennen sie Ihren Namen, da wir die Schilder aufgrund der Distanz nicht lesen können.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur einleitenden Stellungnahme. Für uns wäre wichtig, dass wir uns vor allem über die Frage unterhalten, inwieweit die Einleitung einer Remission ohne Daten zur weiteren Remissionserhaltung eine notwendige Fragestellung für die Versorgung ist; das ist ja auch in verschiedenen Stellungnahmen adressiert worden. Dann ist eine relevante Frage, die an den Praktiker geht: Inwieweit sind Placebo-kontrollierte Studien in diesem Anwendungsgebiet für die klinische Praxis aussagekräftig? Außerdem ist folgende Frage spannend: Gibt es in der klinischen Praxis abgrenzende Kriterien zur Differenzierung sowie einheitliche Therapieempfehlungen für Patienten, die auf jegliche biologische Therapie versagt haben? Das sind Fragestellungen, die wir nach der Einleitung auf alle Fälle erörtern müssen. – Wer fängt an? – Herr Leverkus, bitte schön.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Vorsitzender. – Bevor wir über Tofacitinib in der neuen Indikation sprechen, möchte ich meine Kollegen vorstellen, die mit mir hier sind. Rechts neben mir sitzt Frau Dr. Anke Kisser; Frau Kisser ist in meinem Team für das Dossier zuständig. Rechts daneben sehen Sie Frau Dr. Dietz; sie ist aus der Abteilung Medizin für Tofacitinib UC zuständig. Rechts neben ihr sitzt Herr Dr. Behmer, der ebenso in der Medizin für Tofacitinib UC zuständig ist.

Mit Ihrem Einverständnis würde ich jetzt das Wort an Herrn Dr. Behmer geben, der über die medizinischen Hintergründe referieren wird. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl! – Herr Behmer, bitte.

**Herr Dr. Behmer (Pfizer):** Vielen Dank. – Die Colitis ulcerosa ist eine meist schubweise verlaufende chronisch entzündliche Darmerkrankung. Die betroffenen Patienten leiden unter häufigen blutig-schleimigen Durchfällen, im akuten Schub bis zu zehnmal am Tag und öfter, schmerzhaftem Stuhldrang sowie krampfartigen Schmerzen im Unterbauch. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung kommt es zusätzlich oft zu Gewichtsverlust, chronischer Müdigkeit, Blutarmut, Fieber und Flüssigkeitsverlust. Ausgeprägte rektale Blutungen, Darmperforationen sowie das Auftreten eines sogenannten toxischen Megacolons sind schwerwiegende Komplikationen der Erkrankung. Langfristige Folgen sind vor allem ein erhöhtes Risiko für Dickdarmkrebs sowie die mögliche Notwendigkeit einer operativen Entfernung des Dickdarms, häufig als letzte Behandlungsmöglichkeit nach Ausschöpfen der konservativen Therapieoptionen.

Die Lebensqualität der Patienten ist durch den hohen Leidensdruck oft deutlich eingeschränkt, und es kommt nicht selten zur Entwicklung von Ängsten und Depressionen. Aufgrund der hohen Krankheitslast haben diese eher jüngeren Patienten, die mitten in den produktiven Jahren ihres Lebens stehen, daher häufig große Schwierigkeiten, ein normales berufliches und privates Leben zu führen.

Neben konventionellen Therapien wie Aminosalizylaten, Thiopurinen und Glucocorticoiden haben in den letzten Jahren insbesondere die Biologika wie die TNF-Inhibitoren Infliximab und Adalimumab die Behandlung mittelschwer bis schwer betroffener Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa deutlich verbessert. Allerdings spricht mindestens jeder dritte Patient primär auf die Behandlung mit TNF-Inhibitoren nicht oder nur unzureichend an. Außerdem kommt es bei fast jedem zweiten Patienten, der initial von der Behandlung profitiert, im Laufe der Zeit zu einem Nachlassen der Wirkung. Ein wichtiger Grund hierfür ist die Entwicklung von sogenannten neutralisierenden Antikörpern, die die Wirkung der Biologika reduzieren oder aufheben. Oft ist in solchen Fällen eine Erhöhung der Dosis des Biologikums oder der Wechsel auf ein anderes Präparat erforderlich. Ein weiterer Nachteil dieser Substanzen ist, dass sie entweder intravenös oder subkutan verabreicht werden müssen.

Neben den drei in Deutschland für die Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassenen TNF-Inhibitoren existiert mit der Substanz Vedolizumab lediglich eine weitere Therapieoption mit einem anderen Wirkmechanismus. Allerdings erreicht auch unter diesen weiterführenden Therapien weniger als die Hälfte der Patienten eine Langzeitremission. Daher besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an weiteren effektiven Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankung.

Das Medikament Tofacitinib stellt eine solche Therapiealternative für die Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa dar. Zunächst einmal handelt es sich hier um einen völlig neuartigen Wirkansatz für die Behandlung dieser Erkrankung. Anders als die Biologika ist Tofacitinib ein relativ kleines Molekül, das in die Zellen eindringen kann. Dort unterbindet es durch die Hemmung der sogenannten Januskinasen Signalübertragungswege, die den Entzündungsprozess bei der Colitis ulcerosa unterhalten.

Ein großer Vorteil für die Patienten ist, dass Tofacitinib aufgrund seiner geringen Molekülgröße – das ist ein großer Unterschied zu den Biologika – oral verabreicht werden kann. Dies wird von vielen Patienten gegenüber der subkutanen oder der intravenösen Gabe bevorzugt. Außerdem werden hierdurch unerwünschte Reaktionen vermieden, die durch eine Injektion bedingt sind. Wichtig ist auch das Fehlen von neutralisierenden Antikörpern unter der Therapie mit Tofacitinib. Diese führen, wie gesagt, bei Biologika oft zu einem sekundären Wirkverlust.

Eine weitere positive Eigenschaft von Tofacitinib ist seine kurze Halbwertszeit von nur circa drei Stunden, im Gegensatz zu den Biologika, bei denen diese mehrere Wochen beträgt. Hierdurch ist das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen, Infektionen oder akut notwendigen operativen Eingriffen unter Tofacitinib besser steuer- und beherrschbar.

Die Europäische Kommission hat im Juli letzten Jahres den Wirkstoff Tofacitinib als ersten Januskinase-Inhibitor in den Dosierungen 5 und 10 mg zweimal täglich zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa zugelassen. Die Patienten müssen zuvor entweder auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese Präparate nicht vertragen haben.

In seiner Zulassungsentscheidung hat der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur EMA explizit einen signifikanten klinischen Nutzen von Tofacitinib für Patienten mit Colitis ulcerosa gegenüber den vier existierenden biologischen Therapieoptionen festgestellt. Wesentliche Grundlage für die Zulassung von Tofacitinib war das OCTAVE-Programm, in dem die Substanz bei einer signifikant höheren Zahl an Patienten eine sogenannte steroidfreie Remission induzierte und aufrechterhielt. Hierbei profitierten sowohl TNF-Hemmer-naive Patienten als auch solche nach TNF-Inhibitor-Versagen von der Therapie mit Tofacitinib. Gerade für die letztere Patientengruppe existieren bislang nur sehr wenige Therapieoptionen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der schnelle Wirkeintritt von Tofacitinib. Eine signifikante Verbesserung bei den patientenrelevanten Parametern Stuhlfrequenz und rektale Blutungen wurde bereits drei Tage nach Therapiebeginn beobachtet.

Neben der Wirksamkeit wurde natürlich auch die Sicherheit und Verträglichkeit von Tofacitinib untersucht. So zeigten sich in einer Analyse von Sicherheitsdaten von 1.157 Patienten mit Colitis ulcerosa, die bis zu 4,4 Jahre mit Tofacitinib behandelt wurden, keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu bereits vorhandenen Daten aus anderen Indikationen. Zum Thema Sicherheit liegen darüber hinaus bereits umfangreiche Erfahrungen mit Tofacitinib in der Indikation rheumatoide Arthritis vor, für die das Präparat seit 2017 in Deutschland zugelassen ist. Diese Daten stammen unter anderem aus einem umfangreichen Studienprogramm mit mehr als 23.000 Patientenbehandlungsjahren und mehr als neun Jahren Dauer. Zusätzlich sind weltweit nach Zulassung bereits mehr als 116.000 RA-Patienten mit Tofacitinib behandelt worden. Auch wenn die Daten aus der rheumatoiden Arthritis nur mittelbar auf die Colitis ulcerosa übertragbar sind, bestätigen sie dennoch die grundsätzliche Sicherheit und Verträglichkeit der Substanz.

Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass Tofacitinib für die Versorgung von Patienten mit Colitis ulcerosa einen klinisch relevanten Zusatznutzen bietet, der allerdings aus methodischen Gründen in unserem Dossier nicht abgebildet werden konnte. – Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Behmer, Herr Leverkus, für diese Einleitung. – Fragen? Wer möchte? – Niemand; alle glücklich und zufrieden. – Frau Sander.

**Frau Dr. Sander:** Wir finden Folgendes ausgesprochen schade: Sie haben ja – ich adressiere gleich den pharmazeutischen Unternehmer – dargestellt, dass Sie anscheinend Vorteile gegenüber TNF- $\alpha$ -Hemmern sehen. Dass Sie sie aus methodischen Gründen nicht darlegen können, ist wirklich schwierig für Patienten, weil es eine neue Wirkstoffklasse ist und wir natürlich gern den Stellenwert innerhalb des Therapieregimes für die Menschen sehen möchten. Können Sie vielleicht noch mal ganz kurz sagen, warum Sie nicht einmal die Induktionsstudien als vergleichende Studien genutzt haben, um da einen Zusatznutzen ableiten zu können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Wir haben die Induktionsstudie aus dem Grund nicht dargestellt, weil auch die Induktionsstudien nur gegen Placebo und auch nur über den Zeitraum von acht Wochen geführt worden sind. Von daher war klar, dass wir die Fragestellung damit nicht vollständig beantworten können. Das war im Prinzip der Grund, warum wir sie nicht dargestellt haben. Zudem hätten wir immer noch einen indirekten Vergleich durchführen müssen, was natürlich auch methodisch, also von der Aussagekraft her, nicht so hochwertig ist wie eine direkt vergleichende Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Sander.

**Frau Dr. Sander:** Aber gerade für die TNF- $\alpha$ -Hemmer hätten doch acht Wochen schon ausgereicht. Bei Vedolizumab sehe ich das auch; das hat ein längerfristiges Wirkprinzip. Aber bei den TNF- $\alpha$ -Hemmern wäre das doch möglich gewesen, oder nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Bitte schön.

**Herr Dr. Behmer (Pfizer):** Als die Studien damals aufgelegt wurden, war es uns insbesondere wichtig, zu zeigen, dass die Substanz eine hohe Wirksamkeit bei Patienten hat, die bereits einen TNF- $\alpha$ -Blocker bekommen und auf diesen nicht ausreichend angesprochen haben, also bei den TNF-Versagern. Zu diesem Zeitpunkt gab es keine Substanz, die für diese Patienten zugelassen war. Alle drei TNF-Blocker sind nicht für die Behandlung von TNF-refraktären Patienten zugelassen. Auch das Vedolizumab, das damals, als die Studien begannen, noch nicht verfügbar war, erreichte in den Studien zumindest in der Induktionsphase keine signifikanten Ergebnisse in den Endpunkten. Deswegen war eine valide Vergleichssubstanz zu dieser Zeit nicht verfügbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn ich es richtig sehe, haben wir keine irgendwie geplanten direkt vergleichenden Studien.

Ich habe noch eine Frage an Herrn Professor Atreya. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass Tofacitinib eine wichtige therapeutische Alternative für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf derzeitige Therapieoptionen sei, also „unmet need“; die Zulassungsstudie zeige Wirksamkeit hinsichtlich der wichtigen klinischen Parameter, unter anderem Einleitung der Remission, Erhaltung der Remission versus Placebo. Sie sagen dann zwar, dass keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, sodass ein Zusatznutzen eben hier als nicht belegt anzusehen ist.

Aber das führt mich zu der Frage, die ich einleitend gestellt habe, inwieweit die Einleitung einer Remission ohne Daten zur weiteren Remissionserhaltung eine praxisrelevante Fragestellung ist; denn die Remissionserhaltung ist doch wohl ein ganz wichtiger Faktor. Inwieweit sind Placebo-kontrollierte Studien hierzu aussagekräftig? Das wäre ja vielleicht auch eine Anregung, irgendwann einmal eine direkt vergleichende Studie zu haben.

Weitere Frage: Gibt es in der klinischen Praxis abgrenzende Kriterien zur Differenzierung sowie zur einheitlichen Therapieempfehlung für Patienten, die auf jegliche biologische Therapie dann eben versagt haben? Das sind meines Erachtens die drei Punkte, um die wir uns jetzt noch so ein bisschen kümmern müssten. – Bitte schön, Herr Professor Atreya.

**Herr Prof. Dr. Atreya (DGVS):** Vielen Dank für diese relevanten Fragen. Zum einen gründet die Zulassung ja letztendlich auf Induktionsstudien und dann noch Remissionserhaltung. Das heißt, alle Medikamente, die jetzt in diesem Fachgebiet zugelassen werden, müssen eigentlich Daten sowohl zur Induktion als auch zur Remissionserhaltung vorweisen.

Sicherlich ganz wichtig sind diese Induktionsdaten, weil für uns Folgendes bedeutsam ist: Wie schnell wirkt das Medikament, zeigt es eine Wirkung in einem absehbaren Zeitraum? Sicherlich sind die Placebo-kontrollierten Studien vom Studiendesign her nicht perfekt; aber sie sind immer noch Standard bei uns in dem Therapiegebiet und werden daher auch angewandt. Meines Erachtens sind sie trotz aller Kritikpunkte immer noch das gängige Verfahren zur Zulassung von Medikamenten.

Natürlich würden wir als Praktiker – ich glaube, da darf ich an dem Punkt von Frau Sander anknüpfen – uns direkte Head-to-Head-, also direkte Vergleichsstudien wünschen, gerade wenn wir Zulassungen für verschiedene Substanzklassen in der gleichen Indikation haben, beispielsweise bei Patienten, die auf konventionelle Therapie nicht ansprechen, bei denen man dann die Auswahl zwischen Biologika und jetzt dem zugelassenen JAK-Inhibitor hat. In solchen Fällen zeigen uns nur solche Vergleichsstudien zumindest einen gewissen Zusatznutzen. Dabei muss man sicherlich schauen, wie groß dann dieses Delta in solchen Vergleichsstudien ist, wobei ich ein bisschen skeptisch bin, ob es wirklich am Ende des Tages den entscheidenden Zusatznutzen bringt oder nicht. Aber ich glaube, das kann man auch separat noch einmal diskutieren.

An Ihre Fragen anknüpfend: Ich glaube, Placebo-kontrollierte Studien sind der Standard; sie verwenden wir noch immer. Induktionsstudien sind wichtig. Aber es werden dann auch immer gleich Erhaltungsstudien nachgeliefert.

Zu dem dritten Punkt, wenn ich es richtig verstanden habe: Wir brauchen Therapiealternativen, weil wir auch mit den vorhandenen Biologika selbst bei Patienten, die auf konventionelle Therapie nicht ansprechen, beispielsweise wegen Unverträglichkeiten oder aus anderen Gründen, noch Therapiealternativen benötigen und wir damit gerade bei Biologika-refraktären Patienten eine zusätzliche therapeutische Alternative haben.

**Frau Dr. Sander:** Ich komme noch mal auf Ihre Gruppe von Patienten zurück, die auf konventionelle Therapien versagt haben. Nun haben wir keine Head-to-Head-Studie. Auch wenn alle nur Placebo-kontrollierte Studien machen, finden wir das nicht gut. Aber wie gehen Sie denn jetzt in der Praxis vor? Bei welchem Patienten, der auf eine konventionelle Therapie versagt hat, entscheiden Sie sich für TNF- $\alpha$ , und wer kriegt Tofacitinib?

**Herr Prof. Dr. Atreya (DGVS):** Eine ganz klassische Frage, die uns alle im Moment bewegt, worauf wir ganz klar sagen müssen: Wir haben keine Biomarker, die uns irgendeine Prädiktion erlauben, oder irgendwelche anderen Verfahren, die uns prädiktive Methoden liefern, um zu sagen, welcher Patient auf welche Therapien anspricht. Das heißt, wir richten uns letztendlich zum einen nach der Entzündungsaktivität – ist sie sehr hoch oder eher moderat? –, zum anderen natürlich nach der Präferenz des Patienten – subkutane, intravenöse Anwendung oder orale Anwendung – sowie nach Komorbiditäten des Patienten, beispielsweise Infektionsanfälligkeiten, weil es da doch Unterschiede im Nebenwirkungsprofil gibt. Das sind die Hauptparameter, zudem selbstverständlich die Schnelligkeit der Induktion, die uns eine gewisse Auswahl ermöglichen. Aber das sind letztendlich patientenindividuelle Faktoren oder krankheitsbasierte Faktoren, die unsere Entscheidung führen. Aber es ist ein Bereich, so muss man sagen, in dem es in Ermangelung von Head-to-Head-Studien keine wirklich rational nachvollziehbaren Entscheidungen gibt, sondern es sind wirklich klinische Parameter, die jeder behandelnde Arzt entsprechend wichtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer möchte noch eine Frage stellen? – Niemand mehr. – Ja, gut. Da gibt es auch nicht mehr viel. Das tut mir leid. Wir machen es ja gleich noch einmal, in anderer Besetzung. Wir müssen jetzt nur wegen der Stenografen zwei, drei Minuten Pause machen. Ich würde

diese Anhörung an der Stelle beenden, nachdem Herr Leverkus noch mal kurz zusammengefasst hat, dass er auf sein Einleitungsstatement Bezug nimmt.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Ich kann mich nur noch einmal ganz herzlich für die offene und konstruktive Diskussion bedanken. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es gab ja nicht viel zu diskutieren. – Wir unterbrechen jetzt für zehn Minuten, damit die Stenografen hier klarkommen, und dann nehmen wir in leicht unterschiedlicher Besetzung die Beratung wieder auf.

Schluss der Anhörung: 15:35 Uhr