

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Tofacitinib (D-723)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 10. Januar 2022
von 14:11 Uhr bis 14:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Meng
Frau Dr. Hsieh
Frau Schmitter
Frau Genet

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):**

Herr Prof. Dr. Krüger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Kröger
Herr Nguyen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Enderle

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Steinebach
Frau Leitwein

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, erster Anhörungstag im neuen Jahr, und wünsche Ihnen allen noch ein frohes und gutes 2022, das hoffentlich etwas normaler wird als die vergangenen beiden Jahre. Heute haben wir wieder eine digitale mündliche Anhörung im Stellungnahmeverfahren Tofacitinib, ein formal relativ spannendes Verfahren; im Prinzip ein Verfahren neue wissenschaftliche Erkenntnisse, Aufforderung durch den G-BA, aber überlagert durch einen Beschluss der EMA, Einschränkung der Zulassung, allerdings nur in der Fachinformation unter 4.4, also ein formal sehr spannender Punkt. Wir haben Stellungnahmen im Stellungnahmeverfahren, das sich auf die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November 2021 bezieht, vom pharmazeutischen Unternehmer Pfizer Pharma GmbH, von AbbVie, von Galapagos, von GSK, von Medac und von Novartis, von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Pfizer Pharma GmbH, müssten zugeschaltet sein Herr Dr. Meng, Frau Dr. Hsieh, Frau Schmitter und Frau Genet, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herr Professor Krüger. Ich sehe Sie nicht; Herr Krüger, sind Sie als Call-in-Benutzer vielleicht dabei? Nein, dann würde er sich melden. Das wäre schade. – Dann Frau Dr. Krüger und Herr Nguyen von Novartis, Frau Dr. Ederle von Glaxo, Frau Steinebach und Frau Leitwein von AbbVie, Herr Bahr von Medac und Herr Dr. Rasch vom vfa. Herr Rasch? – Oh! Wir schauen dann, wenn Herr Rasch kommt, er war die ganze Zeit treu dabei.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte der Dossierbewertung, vielleicht auch die Verfahrensimplication, einzugehen, und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Schmitter, Sie haben das Wort.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wir wünschen Ihnen auch allen ein frohes und gesundes neues Jahr. – Ihr Einverständnis vorausgesetzt, stellen sich meine Kollegen und ich zuerst kurz selbst vor. Anschließend werde ich auf die wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis aus unserer Sicht eingehen, und Herr Dr. Meng wird den Stellenwert von Tofacitinib in dieser Indikation darstellen. – Mein Name ist Sarah Schmitter, und ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist.

Frau Genet (Pfizer): Hallo, guten Tag! Mein Name ist Astrid Genet, ich arbeite im Team von Sarah Schmitter und bin für Tofacitinib zuständig.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Von mir ein herzliches Hallo. Mein Name ist Thomas Meng, ich leite den Bereich Medizin, Immunologie und Inflammation.

Frau Dr. Hsieh (Pfizer): Guten Tag! Mein Name ist Min-Jean Hsieh, ich arbeite im Team von Herrn Meng und bin als Medical Advisor für den Bereich rheumatoide Arthritis und Tofacitinib verantwortlich.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Im März des letzten Jahres haben Sie die erneute Nutzenbewertung von Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beschlossen. Anlass war die Veröffentlichung erster Ergebnisse aus der Studie ORAL SURVEILLANCE. In dieser Studie wurde Tofacitinib im Vergleich zu Etanercept und Adalimumab in Patienten über 50 Jahren mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor untersucht. Das Pharmakovigilanzkomitee der Europäischen Arzneimittelagentur, kurz PRAC, das für die Risikobewertung von Arzneimitteln zuständig ist, hat unter anderem aufgrund dieser Studie empfohlen, Tofacitinib bei

Patienten über 65 Jahre, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben, mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen nur dann einzusetzen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Diese Empfehlung hat Ende August im Abschnitt 4.4 Eingang in die Fachinformation gefunden.

Als Konsequenz sind die Ergebnisse der Studie ORAL SURVEILLANCE, die der Anlass für die erneute Nutzenbewertung waren, für die Patienten, die entsprechend der aktuellen Fachinformation uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden dürfen, irrelevant. Darin sind sich das IQWiG und Pfizer einig. In der Stellungnahme haben wir Analysen für die Patienten aus den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, die weiterhin uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden dürfen, vorgelegt. Es zeigen sich keinerlei Vor- oder Nachteile durch Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

In seiner Dossierbewertung bemängelt das IQWiG, dass bei der Herleitung der Patientenzahlen die Empfehlungen des PRAC nicht berücksichtigt wurden. Leider konnten wir auch mit der Stellungnahme keine genaue Abschätzung vorlegen. Es fehlen Informationen dazu, wie hoch der Anteil der Patienten ist, auf die mehrere der vom PRAC genannten Faktoren gleichzeitig zutreffen. Sicher ist, dass es in allen drei Teilpopulationen Patienten gibt, auf die die vom PRAC definierten Faktoren zutreffen und die somit nur noch eingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden dürfen. Insgesamt zeigt sich somit in der dritten Nutzenbewertung von Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis erneut, dass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen drei Teilpopulationen vorliegt. – Für die weiteren Ausführungen übergebe ich nun an meinen Kollegen, Herrn Meng.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Vielen Dank, Frau Schmitter. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste chronisch entzündliche Gelenkerkrankung. In Deutschland sind etwa 350.000 bis 830.000 Menschen davon betroffen. Seit Mai 2017 ist Tofacitinib in Deutschland für Patienten mit rheumatoider Arthritis verfügbar und hat sich seither als wichtige Therapieoption etabliert. In den USA ist Tofacitinib schon seit 2012 zugelassen. Als sogenanntes Small Molecule hat dieser Wirkstoff den Vorteil, dass es im Gegensatz zu Biologika oral verabreicht wird. Darüber hinaus zeichnet es sich durch einen raschen Wirkeintritt bereits nach zwei Wochen und eine kurze Halbwertszeit von drei Stunden aus, wodurch die Therapie gut steuerbar ist. Die Wirksamkeit ist vergleichbar zu der von Biologika. Im Unterschied zu Biologika ist jedoch kein sekundärer Wirksamkeitsverlust durch neutralisierende Antikörper zu erwarten.

Tofacitinib ist der JAK-Inhibitor mit der größten Indikationsbreite. Neben der rheumatoiden Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Colitis ulcerosa gibt es seit einigen Monaten zusätzlich eine Zulassung für die juvenile idiopathische Arthritis, also bei Kindern ab zwei Jahren und Jugendlichen, sowie bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, dem Morbus Bechterew. Unter allen zugelassenen JAK-Inhibitoren besitzt Tofacitinib die längsten und breitesten Erfahrungen in der klinischen Anwendung. Allein für die rheumatoide Arthritis wurden bislang Daten zu mehr als 7.900 Patienten im Studienprogramm erfasst. Insgesamt existieren 19 klinische Studien im Rahmen des Zulassungsprogrammes. Darunter gibt es eine Langzeitsicherheitsstudie, die sich über neuneinhalb Jahre erstreckt. Zusätzlich gibt es umfassende Daten aus der medizinischen Versorgung zu Tofacitinib, die die Analysen aus randomisierten kontrollierten Studien ergänzen. Das US-amerikanische CorEvitas-Register hat die bislang längsten Studiensicherheitsdaten zu einem JAK-Inhibitor im Vergleich zu Biologika aus der medizinischen Versorgung geliefert.

Außer einer erhöhten Rate für Herpes Zoster, das durch eine Impfung verhinderbar ist, waren unter Tofacitinib die Inzidenzraten für wichtige Sicherheitsendpunkte wie Malignome und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse mit denen unter Biologika vergleichbar. Nicht zuletzt haben das deutsche RABBIT-Register und das Schweizer SCQM-Register wichtige Daten zu Tofacitinib und seiner Wirksamkeit, Sicherheit und Therapieadhärenz veröffentlicht. Tofa-

citinib ist bisher auch der einzige JAK-Inhibitor, der im Rahmen der Post-Marketing-Sicherheitsstudie ORAL SURVEILLANCE speziell ältere RA-Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil ausgewertet hat. Die ORAL SURVEILLANCE, die der Anlass der erneuten Nutzenbewertung gewesen ist, war eine von der FDA in Auftrag gegebene randomisierte kontrollierte prospektive offene ereignisgesteuerte Nichtunterlegenheitsstudie mit über 4.300 Patienten aus 30 verschiedenen Ländern. Das Ziel war die Untersuchung der Sicherheit von Tofacitinib in zwei verschiedenen Dosierungen – zweimal 5 mg/d und zweimal 10 mg/d im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren bei älteren RA-Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil. Die Studie zeigte, dass die koprimären Endpunkte nicht erreicht wurden. Metaanalysen, integrierte Sicherheitsanalysen sowie Daten aus der medizinischen Versorgung konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Zusammenfassend ist und bleibt Tofacitinib eine wichtige Therapiealternative im Versorgungsalltag für Patienten mit rheumatoider Arthritis, da es sich seit 2017 für die Patienten als wichtige Therapieoption etabliert hat. Dementsprechend empfiehlt die rheumatologische Fachgesellschaft in Deutschland in ihrer evidenzbasierten S2-Leitlinie, Tofacitinib gleichberechtigt mit den Biologika in der Kombinationstherapie mit konventionellen systemischen DMARDs wie Methotrexat für Patienten, bei denen unter einer Therapie mit diesen konventionellen systemischen DMARDs kein ausreichendes Ansprechen erreicht wird. – Damit endet mein Eingangsstatement, und wir stehen Ihnen für Fragen, Kommentare und Anmerkungen gerne zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schmitter und Herr Dr. Meng. Ich frage jetzt noch mal in die Runde: Ist Herr Professor Krüger mittlerweile dabei? – Herr Krüger? – Nein, er scheint irgendwie auf der Strecke geblieben zu sein. – Wir haben, glaube ich, Übereinstimmung, dass die eigentliche §-13-Aufforderung bzw. die dieser zugrunde gelegten Studie nicht länger bewertungsrelevant ist, das ist ganz klar. Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen von den Bänken, von der Patientenvertretung, von anderen? – Frau Bickel.

Frau Bickel (KBV): Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten nachgereicht, die doch eher der Fachinformation entsprechen. Da wurden die Ausschlussgründe bzw. die Einschränkungen genannt, wann Tofacitinib nicht angewendet werden sollte. Die Fachinformation ist Ihnen auch schon früher bekannt gewesen. Warum haben Sie diese Daten nicht schon im Dossierverfahren vorgelegt, sondern jetzt erst mit dem Stellungnahmeverfahren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schmitter.

Frau Schmitter (Pfizer): Wir haben auch vor dem Problem gestanden, dass die Aufforderung war, der Beschluss vonseiten des G-BA, die gesamte verfügbare Evidenz inklusive der ORAL SURVEILLANCE darzulegen. Das haben wir gemacht. In den Verfahren, die wir bisher kannten, lag der Fokus auf der Indikationsformulierung in 4.1. Das war der Grund, warum wir uns dafür entschieden haben. Die Population entsprechend der ORAL SURVEILLANCE haben wir noch mal ausgewertet, die im Endeffekt aber nicht der Population gemäß der PRAC-Empfehlung entspricht, die jetzt Eingang in die Fachinformation gefunden hat. Das war der Grund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es im Vorfeld als überholende Kausalität bezeichnet, aber darüber werden wir sicher noch zu diskutieren haben. – Ich habe jetzt noch Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Ich habe auch eine Nachfrage zu den jetzt nachgelieferten Daten für die Teilpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, die unter Berücksichtigung der Einschränkungen der aktuellen Fachinformation operationalisiert worden sind. Wir haben innerhalb der Stellungnahme und den vorgelegten Auswertungen für beide Studien relativ große diskrepante Angaben zur Größe der jeweiligen Teilpopulation gesehen und wollten nachfragen, wie das zustande kommt. Ich nenne ein Beispiel: Für die Studie ORAL STANDARD

gibt es zunächst eine Angabe in der Stellungnahme, dass insgesamt für beide Arme 112 Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation sind, in den Patientencharakteristikatabellen finden wir aber 137 Patientinnen und Patienten, und darüber hinaus sehen wir in den Auswertungen, beispielsweise in den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen, dass da teilweise diese 112 Patientinnen und Patienten eingegangen sind, teilweise aber auch 144 Patientinnen und Patienten. Das konnten wir so nicht nachvollziehen. Da wäre die Nachfrage, wie das zustande kommt bzw. welche Population die richtige ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Diese Unterschiede haben damit zu tun, dass wir für die Wirksamkeit die FAS-Population ausgewertet haben und für die Sicherheit die SAF-Population. Es gab einige Patienten, die sich in der SAF-Population befinden und nicht in der FAS-Population. Zusätzlich gibt es den Fakt, dass die Daten imputiert wurden. Das führt dazu: Manchmal hatten wir zu Baseline keine Daten für einige Patienten für einige Endpunkte, manchmal keine weitere Auswertung. Deshalb können wir für solche Patienten nicht die Auswertung im Unterschied zu Baseline durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Frau Nink.

Frau Nink: Ja, gerne. – Dazu würde ich noch mal nachfragen wollen. Wir kennen das Problem, dass es Patientinnen und Patienten gab, die nicht GCP-gemäß behandelt wurden, auch aus der anderen Bewertung. Das waren aber zum Beispiel in der Studie ORAL STANDARD insgesamt 11 Patientinnen und Patienten. Das kann den Unterschied nicht erklären. Was wir dann gar nicht mehr verstanden haben, ist, warum es zum Beispiel in den UE-Auswertungen manchmal 112 und manchmal 144 Patientinnen und Patienten sind. Das kann ich mir aus dem, was Sie jetzt gesagt haben, nicht ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Genet noch mal Ergänzung?

Frau Genet (Pfizer): Das muss ich nachschauen. Ich habe keine richtige Antwort dazu. Ich muss nachschauen und kann Ihnen gerne nachträglich Bescheid geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch mal Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch die Frage, wie Sie den Zulassungsstatus Ihres eigenen Präparates anhand der Fachinformation einschätzen. Wir haben unter 4.1 eine Formulierung, in der die Anwendungsgebiete formuliert sind. Die Einschränkung findet sich an einer anderen Stelle, nämlich unter 4.4. Unter 4.4 steht, bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die Raucher oder ehemaliger Raucher sind etc. und denen mit kardiovaskulärem Risiko *sollte* Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind. Ist das aus Ihrer Sicht für diese Patienten wirklich nicht zugelassen? Das ist das, was das IQWiG sagt. Sie sagen: Gemäß aktueller Zulassung ist das für diese Patienten nicht indiziert. Diese Frage würde ich gerne stellen, weil es sich nicht unter 4.1 findet, sondern unter 4.4.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Das ist in der Tat Premiere, das haben wir bisher noch nie in dieser Form gehabt. Was sagt der pharmazeutische Unternehmer? Wie ist seine rechtliche Einschätzung des Zulassungsstatus? – Bitte schön, Frau Schmitter.

Frau Schmitter (Pfizer): Aus unserer Sicht ist es noch zugelassen. Es sollte allerdings die Einschränkung beachtet werden, wie sie in Punkt 4.4 dargestellt ist, dass geprüft werden soll, ob noch geeignete Behandlungsoptionen für die Patienten verfügbar sind. Grundsätzlich ist es im Anwendungsgebiet unter 4.1 noch zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmitter. – Frau Bickel dazu, danach Frau Nink.

Frau Bickel: Nein, ich habe noch einen anderen Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann machen wir zuerst Frau Nink.

Frau Nink: Das war noch meine Meldung von eben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, haben Sie eine neue Meldung? Dann nehme ich Ihnen die neue Meldung sofort ab oder sind Sie vorläufig zufrieden, Frau Nink?

Frau Nink: Ich bin im Moment zufrieden, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Bickel.

Frau Bickel: Wir hatten heute schon eine andere Anhörung zu Upadacitinib, da habe ich die Frage auch schon gestellt. Es handelt sich hierbei um einen JAK-Inhibitor. Die Einschränkung, die Sie unter 4.4 haben, bezieht sich nicht nur auf die rheumatoide Arthritis, sondern auf alle Anwendungsgebiete; das muss man ganz klar sagen, auch wenn die ORAL-SURVEILLANCE-Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durchgeführt wurde. Wie sieht es bei den anderen JAK-Inhibitoren aus? Hat die EMA diese Zulassung auch bei den anderen JAK-Inhibitoren so ausgesprochen, dass sie unter 4.4 diese Einschränkung macht? Wie hat das die FDA vorgenommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Meng, bitte, und dann Frau Shieh.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Die EMA hat das nicht getan, hier sind die anderen JAK-Inhibitoren außen vor. Aber Sie haben es schon angesprochen, Frau Bickel. Die FDA hat hier vor einigen Wochen anders entschieden, die gehen von einem sogenannten Klasseneffekt aus und haben für alle JAK-Inhibitoren, wenn sie die Zulassung in der RA haben, grundsätzlich alle mit in diese Einschränkung hineingenommen. Das ist basierend auf dieser ORAL-SURVEILLANCE-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt wissen wir es genau, Frau Bickel, was Sie heute Morgen schon wussten. Okay. – Frau Dr. Hsieh.

Frau Dr. Hsieh (Pfizer): Ich habe nichts mehr hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Genau, dieser Klasseneffekt ist das, was ich gehört habe, dass es die FDA so entschieden hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben es heute Morgen heimlich gelesen, und der pU hat es offenbar nicht gelesen oder wollte es nicht lesen.

Frau Bickel: Deshalb fand ich das jetzt eine ganz interessante Information.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wir lernen im Laufe eines Tages wirkstoffübergreifend über Klasseneffekte. Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann frage ich Frau Schmitter: Möchten Sie zusammenfassen oder uns ein paar Abschlussworte mit auf den Weg geben, bevor wir zur nächsten Anhörung eilen?

Frau Schmitter (Pfizer): Danke für den Austausch, der nicht sehr lang war. Das Gespräch hat gezeigt, dass es keine neuen Erkenntnisse für die Patienten gibt, die nach wie vor uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden dürfen. Tofacitinib ist für diese Patienten nach wie vor eine wirksame und sichere Behandlungsoption, die den Vorteil der oralen Gabe bietet. – Vielen Dank und noch einen schönen Tag wünschen wir Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir werden das würdigen, was wir jetzt besprochen haben und, wie gesagt, unser Aufruf ist erfolgt, bevor wir die Intervention der EMA hatten. Vor diesem Hintergrund war das keine Bösartigkeit unsererseits, sondern es hat sich ein wenig überholt. Nicht, dass Sie meinen, wir wollten Sie quälen. Wir können damit diese Anhörung beenden. Danke an diejenigen, die uns jetzt verlassen. In sechs Minuten geht es mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:37 Uhr