

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Tofacitinib (D-729)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 24. Januar 2022  
von 15:35 Uhr bis 16:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Klaus

Herr Dr. Meng

Frau Schmitter

Frau Dr. Dally

Angemeldeter Teilnehmender für die **Asklepios Klinik Sankt Augustin:**

Herr Prof. Dr. Horneff

Angemeldete Teilnehmende für die **Charité Universitätsmedizin Berlin:**

Frau Prof. Dr. Minden

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

Herr Bahr

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung über Tofacitinib zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis und der juvenilen Psoriasis-Arthritis. Grundlage der heutigen Anhörung ist die Nutzenbewertung des IQWiG vom 13. Dezember 2021. Dazu haben Stellung genommen Pfizer Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer Medac, als Kliniker Professor Dr. Horneff, der Leiter des Kinderrheumazentrums der Asklepios Klinik Sankt Augustin, und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb muss ich die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Pfizer Pharma GmbH, sind zugeschaltet Herr Dr. Klaus, Herr Dr. Meng, Frau Schmitter und Frau Dr. Dally, Herr Professor Dr. Horneff von der Asklepios Klinik Sankt Augustin sowie Frau Professor Dr. Minden von der Charité Berlin sind noch nicht zugeschaltet, jedoch Herr Bahr von Medac und Herr Bussilliat vom vfa.

Dann schlage ich vor, dass der pharmazeutische Unternehmer als seiner Sicht die relevanten Punkte für die Anhörung, bezogen auf die Dossierbewertung, bezogen auf den Wirkstoff, bezogen auf die Anwendungsgebiete, darstellt. Dann würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten, in der Hoffnung, dass sich die Kliniker noch zuschalten. Wer macht das für Pfizer? – Frau Schmitter, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wenn Sie einverstanden sind, stellen meine Kollegen und ich uns zuerst kurz selbst vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Anschließend werde ich auf die wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Tofacitinib in der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis, kurz JIA, und der juvenilen Psoriasis-Arthritis aus unserer Sicht eingehen. Herr Meng wird die große Bedeutung von Tofacitinib in diesen pädiatrischen Indikationen darstellen.

Mein Name ist Sarah Schmitter. Ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist.

**Frau Dr. Dally (Pfizer):** Guten Tag auch von meiner Seite! Mein Name ist Heike Dally, und ich bin im Team von Frau Schmitter verantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers.

**Herr Dr. Meng (Pfizer):** Ein herzliches Hallo auch von mir! Mein Name ist Thomas Meng. Ich leite den Bereich Medizin, Immunologie und Inflammation.

**Herr Dr. Klaus (Pfizer):** Guten Tag! Mein Name ist Pascal Klaus. Ich bin der medizinische Verantwortliche für das vorliegende Dossier und die Indikation.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Seit August letzten Jahres ist Tofacitinib für die Behandlung von Kindern ab zwei Jahren mit aktiver polyartikulärer JIA oder juveniler Psoriasis-Arthritis, einem Subtyp der JIA, zugelassen. Im Sommer 2020 fand ein Beratungsgespräch unter anderem zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Anschließend hat sich die Formulierung des Anwendungsgebiets insofern geändert, als dass die juvenile Psoriasis-Arthritis, welche zum Spektrum der JIA gehört, explizit genannt wird. Aus unserer Sicht hatte dies keine Auswirkungen auf die Ergebnisse der Beratung. Daher haben wir die in der Beratung definierten Teilpopulationen im Nutzendossier dargestellt.

In der Zulassungsstudie wurden alle Patienten zuerst mit Tofacitinib behandelt. Nur die Patienten, die nach 18 Wochen auf die Behandlung mit Tofacitinib angesprochen haben, wurden

in dem Tofacitinib- bzw. den Placeboarm randomisiert. Aufgrund des Placebovergleichs ist kein direkter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Wir haben daher die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs geprüft. Da alle Patienten zuerst mit Tofacitinib behandelt wurden, war auch kein indirekter Vergleich möglich. Ein Zusatznutzen für Tofacitinib in der polyartikulären JIA oder juvenilen Psoriasis-Arthritis kann somit gemäß den Anforderungen der Nutzenbewertung nicht gezeigt werden. Gleichzeitig bietet die Behandlung mit Tofacitinib für die Kinder und Jugendlichen einen hohen klinischen Nutzen, auf den mein Kollege Herr Meng nun eingehen wird.

**Herr Dr. Meng (Pfizer):** Vielen Dank, Frau Schmitter. – Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Die juvenile idiopathische Arthritis, im Folgenden kurz JIA genannt, ist die häufigste rheumatologische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Es handelt sich um ein komplexes Krankheitsbild, das sich aus sieben zum Teil sehr unterschiedlichen JIA-Kategorien zusammensetzt. Die Untergruppe der polyartikulären JIA zeichnet sich dadurch aus, dass fünf oder mehr Gelenke von der Entzündung betroffen sind. Dazu zählen die Rheumafaktor-positive und Rheumafaktor-negative Polyarthritiden sowie die erweiterte Oligoarthritiden, also eine Oligoarthritiden, die im Verlauf in eine Polyarthritiden übergeht.

In Deutschland sind circa 5.500 junge Patienten betroffen. Eine juvenile Psoriasis-Arthritis liegt vor, wenn gleichzeitig eine Arthritis und eine Psoriasis, also eine Schuppenflechte, vorliegt. Das klinische Bild ist ... [Tonstörung] und kann sowohl als Oligoarthritiden als auch als Polyarthritiden verlaufen. Deutschlandweit gibt es circa 700 Betroffene. Die polyartikulären Verlaufsformen der JIA sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert als die Oligoarthritiden. In der Regel verläuft die Erkrankung progredient. Dabei kann es zu zunehmenden Bewegungseinschränkungen, Fehlstellungen und Zerstörungen der Gelenke sowie zu Wachstumsstörungen kommen. Eine weitere Komplikation ist die Uveitis, eine Augenentzündung, die im schlimmsten Fall zur Erblindung führt. Sie kann in bis zu 30 Prozent der Fälle auftreten.

Die JIA ist eine chronische Erkrankung. Sie kann bereits im Kleinkindesalter beginnen und unter Umständen den kranken Patienten das Leben lang begleiten. Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer JIA und juveniler Psoriasis-Arthritis sind einem hohen psychischen, physischen und psychosozialen Leidensdruck ausgesetzt. Chronische Entzündungen und akute Erkrankungsschübe können die Teilnahme am Schulunterricht sowie an sportlichen und anderen Freizeitaktivitäten verhindern. Schmerzen begleiten die Kinder im Alltag. Arztbesuche, Physiotherapieterminen und Krankenhausaufenthalte nehmen großen Raum ein.

Das alles stellt nicht nur die betroffenen Kinder, sondern auch die Geschwister, Eltern und deren Angehörige vor besondere Herausforderungen. Trotz der verfügbaren Therapien sind die Aussichten auf einen Behandlungserfolg unbefriedigend. Nur ein Drittel aller Patienten mit JIA erreicht eine klinisch inaktive Erkrankung. Der Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Therapien ist demzufolge noch immer hoch. Der frühzeitige Einsatz von Biologika ist bei der polyartikulären JIA häufiger als bei anderen Formen der JIA. Insbesondere nach einem unzureichenden Ansprechen auf Biologika oder bei deren Unverträglichkeit fehlen jedoch die Alternativen. Eine Besonderheit stellt dabei die juvenile Psoriasis-Arthritis dar. Denn für diese war bisher als einziges Biologikum Etanercept zugelassen, zudem nur für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Durch seinen von den verfügbaren Basistherapeutika und Biologika abweichenden Wirkmechanismus erweitert der Januskinasemmer Tofacitinib die Therapieoptionen für die polyartikuläre JIA und juvenile Psoriasis-Arthritis. Die bisher zugelassenen Biologika für die Behandlung der polyartikulären JIA und juvenilen Psoriasis-Arthritis werden als Spritze subkutan oder intravenös verabreicht. Diese Verabreichungsweise würden bei Kindern mit ausgeprägteren Schmerzen verbunden sein als bei Erwachsenen, da Kinder Schmerzen nicht so gut tolerieren können. Auch kann die Angst vor Spritzen ausgeprägter sein. Wenn die Spritze zu Hause verabreicht wird, hält meist ein Elternteil das Kind fest, während der andere Elternteil die Nadel einsticht. Diese Verfahrensweise ist für alle Beteiligten unangenehm, führt zu einer schlechten Akzeptanz der Therapie und erhöht den emotionalen Leidensdruck.

Tofacitinib wird im Gegensatz zu den Biologika oral verabreicht. Dies kann ein entscheidender Vorteil der Behandlung sein, da Ängste vor unangenehmen Situationen, wie sie im Zusammenhang mit der Spritze auftreten, vermieden werden können. Neben der Tablette wurde auch eine Lösung zum Einnehmen entwickelt, die bald auch in Deutschland verfügbar sein wird. Dieser Saft ermöglicht die gewichtsadaptierte Gabe bei einem Gewicht von weniger als 40 kg. Kinder und Jugendliche mit einem Gewicht von 40 kg oder mehr haben die Wahl zwischen der Tablette und dem Saft. Die Geschmacksakzeptanz – die Lösung schmeckt nach Traube – hat sich als sehr hoch erwiesen. Dies könnte einen zusätzlichen Beitrag zur Akzeptanz der Therapie leisten.

Tofacitinib ist der Januskinasehemmer mit der größten Indikationsbreite. Neben der JIA ist es zugelassen für die rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Colitis ulcerosa und seit letztem Jahr auch für die ankylosierende Spondylitis. In den USA ist Tofacitinib schon seit zehn Jahren zugelassen. In Deutschland ist Tofacitinib seit 2017 für Patienten mit rheumatoider Arthritis verfügbar und hat sich seither als wichtige Therapieoption etabliert. In den verschiedenen Studienprogrammen wurde Tofacitinib in mehr als 50 klinischen Studien untersucht. Dazu gehören mehrere Langzeitsicherheitsstudien über bis zu neunzehn Jahren. Tofacitinib ist der erste und bislang einzige Januskinasehemmer weltweit, der für die Behandlung von Patienten mit JIA zugelassen ist. Grundlage der Zulassung für die polyartikuläre JIA und die juvenile Psoriasis-Arthritis war eine placebokontrollierte Phase-III-Studie. Unter Tofacitinib traten signifikant seltener Krankheitschübe auf als unter Placebo. Es kam zu einer raschen und anhaltenden Besserung der Krankheitsaktivität. Außerdem zeigte sich eine deutliche Verbesserung der patientenberichteten Endpunkte, der körperlichen Funktionsfähigkeit, der Lebensqualität, Schmerz und allgemeinem Wohlbefinden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Tofacitinib eine wichtige Erweiterung der Therapieoptionen für die polyartikuläre JIA und juvenile Psoriasis-Arthritis darstellt. Durch seinen neuartigen Wirkmechanismus und die Verfügbarkeit als Tablette oder Lösung zum Einnehmen ist es eine innovative und wertvolle Therapiealternative, die eine Lücke in der Versorgung der jungen Patienten schließt.

Damit endet mein Eingangsstatement. Wir stehen Ihnen für Fragen, Kommentare und Anmerkungen gerne zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich kann mit Freude feststellen, dass Professor Horneff aus Sankt Augustin zwischenzeitlich den Weg zu uns gefunden hat. Meine erste Frage richtet sich an ihn. Sie hat nichts unmittelbar mit dem Eingangsstatement zu tun. Herr Professor Horneff, mich würde interessieren, wie Sie als Kliniker das Sicherheitsprofil von Tofacitinib als JAK-Inhibitor bei Kindern und Jugendlichen mit JIA vor dem Hintergrund der Zulassungseinschränkung durch die EMA für Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen ab 65 Jahren einschätzen. Man könnte die Frage stellen, bei Älteren gibt es Probleme, müsste man das auch bei Kindern erwarten?

Der zweite Punkt wird natürlich in dem Wissen adressiert, dass die Erstdiagnose für die JIA im Kindes- und Jugendalter gestellt wird, während die Diagnose rheumatoide Arthritis meist deutlich später, jenseits von 30 oder 50 Jahren, gestellt wird. Wie unterscheidet sich klinisch die JIA von der rheumatoiden Arthritis, abgesehen von dem unterschiedlichen Krankheitsbeginn im Jugendalter bzw. im Erwachsenenalter? Werden diese Erkrankungen im Erwachsenenalter in der Praxis bezüglich ihrer Behandlung weiterhin unterschieden, oder gibt es die gleichen Therapiekonzepte, die verfolgt werden? Das ist eine Frage, die sich, bezogen auf beide Anwendungsgebiete, stellt, die wir gleichzeitig zu beurteilen haben. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen, Herr Horneff.

**Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik):** Entschuldigen Sie, dass ich mich verspätet habe. Es sind Patienten da, und wir haben zu wenig Personal.

Ich möchte zunächst auf die erste Frage eingehen. Es geht im Wesentlichen um die Arzneimittelsicherheit beim Vorhandensein von Komorbiditäten. Die sind im Kindesalter in der Tat völlig anders. Die häufigste Komorbidität, die wir bei Kindern finden, ist eine Uveitis, eine Komorbidität, die zu vermehrten Herz-Kreislauf-Problemen führt. Thrombose oder Ähnliches spielt nicht die große Rolle. Auch die Tumorgenese ist im Kindesalter quantitativ Gott sei Dank sehr viel weniger ausgeprägt. Wir haben im Kindesalter eine Tumorraten von 10 pro 100.000 Kindern pro Jahr. Das ist mehrere 10er-Potenzen von der Krebsrate von Erwachsenen entfernt.

Zur zweiten Frage: Wie ist der Verlauf bei Kindern? Grundsätzlich gibt es einen günstigeren Verlauf bei Patienten, die im Kindesalter erkranken, als bei Patienten, die im Erwachsenenalter erkranken, zum Beispiel bedingt durch eine andere Immunologie. Die Rheumafaktorpositivität des Erwachsenen ist im Kindesalter selten. Kinder, die mit Rheumafaktor eine Polyarthritiden haben, haben im Prinzip die gleiche Erkrankung wie Erwachsene. Kinder, die eine Polyarthritiden ohne einen Rheumafaktor haben, haben eine andere Erkrankung mit einer in Bezug auf das Eintreten einer Remission oder auch einem Verschwinden der Entzündungszeichen mit der Zeit – damit meint man viele Jahre – günstigeren Prognose. Wir können davon ausgehen, dass bis zu 50 Prozent der Kinder im Erwachsenenalter keine Dauermedikation mehr einnehmen müssen. Andererseits müssen 50 Prozent der Kinder weiterhin behandelt werden.

Das Behandlungskonzept in der Kinderrheumatologie unterscheidet sich noch in einem Punkt ganz dramatisch von dem bei Erwachsenen. Eine frühzeitige Kontrolle der Entzündung ist assoziiert mit einem „das Kind kann dann normal wachsen“. Im Erwachsenenalter ist zu beobachten, dass ein gewisses Stufenschema mit Abwarten und einer längeren Toleranz einer Entzündungsaktivität vorliegt. Da wird Entzündung toleriert, die wir nicht tolerieren würden, weil das Kind nicht wächst oder weil eine Extremität, die von Arthritis betroffen ist, nicht wächst, ein Gelenk krumm wächst und ähnliche Dinge. Dementsprechend kann man im Kindesalter eine Entzündung nicht so lange tolerieren. Sind die Patienten erwachsen geworden und haben noch eine anhaltende Entzündungsaktivität, unterscheiden sie sich in ihren Therapiestrategien unwesentlich von denen, die internistische Rheumatologen bei der Polyarthritiden oder auch bei der Psoriasis-Arthritis anwenden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Professor Horneff. – Fragen, bitte. – Frau Engelhardt, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Engelhardt:** ... [Tonstörung]

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Engelhardt, ich verstehe sie ganz schlecht. Vielleicht können Sie die Frage in den Chat schreiben. – Frau Ahrens, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Ahrens:** Guten Tag! Ich übernehme die Frage von Frau Engelhardt. Sie hat sie soeben in den Chat geschrieben. Wir würden gerne zu dem Stellenwert der klassischen DMARDs in der Therapie nachfragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Professor Horneff.

**Herr Prof. Horneff (Asklepios Klinik):** Die nationalen und internationalen Fachgesellschaften geben dazu Leitlinien und Behandlungsprotokolle vor. Die beginnen in der Regel bei einer Erkrankung, die anhaltend ist und gegenüber nichtsteroidalen Antirheumatika refraktär ist, eine Empfehlung zum Start mit einer Therapie mit einem klassischen DMARD. Das ist heute praktisch nur das Methotrexat. Ich habe mich ein wenig gewundert, dass noch andere Substanzen, zum Beispiel Hydroxychloroquin, genannt werden. Das ist zugelassen, aber die Studie war enttäuschend. Sie ist mittlerweile 30 oder 40 Jahre alt. Hydroxychloroquin, Penicillamin, Goldsalze, Sulfasalazin, insbesondere in der Monotherapie, das macht heute keiner mehr, weil die Wirksamkeit nicht gegeben ist. Methotrexat ist dagegen ein Medikament, das

breit angewandt wird und das in allen Empfehlungen, die ich kenne – auch in den deutschen Leitlinien und PRO-Kind-Protokollen, das nordamerikanische CARRA kann man zitieren, SHARE ist das europäische Konsortium zur Therapieempfehlung – für die Firstline-Therapie genannt wird. Die anderen aufgezählten kommerziellen DMARDs spielen keine Rolle. Eine Sonderrolle hat zum Beispiel das Leflunomid. Das ist meiner Einschätzung nach 1993/94 in der Vergleichsstudie versus MTX untersucht worden. Es hatte in der Studie da, wo die Dosierungen ausreichend waren, einen vergleichbaren Effekt, in der Gesamtkohorte allerdings keine Überlegenheit gezeigt, sodass es nie zur Zulassung kam. Das wäre das einzige DMARD, das rein theoretisch noch in Diskussion wäre. Es ist aber nicht zugelassen, und dementsprechend dürfte es hier keine Rolle spielen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Horneff. – Ich frage die KBV, egal ob Frau Engelhardt oder sonst jemanden: Ist die Frage damit beantwortet?

**Frau Dr. Ahrens:** Die Frage ist beantwortet. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Ahrens, danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. Dann war das kurz und schmerzlos. Es war auch relativ klar. Möchte der pU aus seiner Sicht eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Punkte geben? – Frau Schmitter, bitte.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Vielen Dank für die kurze Diskussion. Aus unserer Sicht ist wichtig: Tofacitinib in dieser Indikation ist die erste orale Gabe für die Kinder mit juveniler Psoriasis-Arthritis. Es ist die erste zugelassene Option für die Kinder zwischen 6 und 12 Jahren. – Vielen Dank. Wir wünschen Ihnen noch einen schönen Tag und einen schönen Abend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Das wünschen wir Ihnen auch. – Wir werden das, was wir hier besprochen haben, selbstverständlich in unsere weiteren Diskussionen einbeziehen.

Damit kann ich die Sitzung für heute beenden.

Schluss der Anhörung: 16:05 Uhr