

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.04.2017 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 4 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 4 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung <sup>a</sup>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>c</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum <sup>d</sup> ansprachen	alternative klassische DMARDs (z. B. MTX, Leflunomid), sofern geeignet als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren <sup>c</sup> , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum <sup>d</sup> ansprachen	bDMARD in Kombination mit MTX ( <b>Adalimumab</b> oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	
4	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung in Abhängigkeit von der Vortherapie
<p>a: Die Fragestellungen 1, 2, 3 und 4 entsprechen jeweils den Teilpopulationen b, c, d und e des pU  b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.  c: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: 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  d: im Bericht als cDMARD bezeichnet  bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

## **Ergebnisse**

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT ORAL STANDARD und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. In der Studie wurde Tofacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX verglichen. Die Studie ORAL STANDARD ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geeignet, anhand von Teilpopulationen Aussagen zum Zusatznutzen von Tofacitinib für die Fragestellungen 2 und 3 abzuleiten.

Zusätzlich zu der eingeschlossenen Studie ORAL STANDARD wurden am 16.06.2017 Ergebnisse der potenziell relevanten Studie ORAL STRATEGY zum Vergleich von Tofacitinib + MTX vs. Tofacitinib-Monotherapie vs. Adalimumab + MTX bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis publiziert. Der pU hat mit dem Dossier keine Daten dieser Studie vorgelegt. Er begründet dies damit, dass noch keine Ergebnisse vorlägen. Die Studie ORAL STRATEGY ist daher nicht Bestandteil des Studienpools der vorliegenden Bewertung. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob es dem pU möglich gewesen wäre, Ergebnisse der Studie ORAL STRATEGY für die Nutzenbewertung vorzulegen. Unabhängig davon basiert die vorliegende Bewertung nicht auf den gesamten zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Daten.

Für die Fragestellungen 1 und 4 liegen keine Daten für die Nutzenbewertung von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Fragestellungen 2 und 3**

### ***Studiencharakteristika***

Die Studie ORAL STANDARD ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie der Phase III. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben. Die Studie umfasste insgesamt 5 Studienarme. Für die vorliegende Bewertung sind ausschließlich die Studienarme Tofacitinib 5 mg BID + MTX zum Vergleich gegenüber Adalimumab + MTX relevant. Die Behandlung mit Tofacitinib und Adalimumab erfolgte zulassungsgemäß. Die geplante Behandlungszeit betrug 12 Monate.

### ***Relevante Teilpopulationen für die Fragestellungen 2 und 3***

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen. Diese relevante Teilpopulation der Studie ORAL STANDARD umfasst 81 Patienten im Interventionsarm und 76 Patienten im Vergleichsarm mit ungünstigen Prognosefaktoren, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber dem cDMARD MTX gezeigt haben.

Für die Fragestellung 3 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten der Studie ORAL STANDARD relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs ansprachen. Diese relevante Teilpopulation umfasst 102 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 104 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Fragestellungen 2 und 3 für den Endpunkt Abbruch wegen UE als niedrig eingestuft. Für alle weiteren Endpunkte, für die Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen vorlagen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

### ***Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib liegt 1 relevante Studie vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE kann daher in Anbetracht des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle weiteren Endpunkte können wegen des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

### ***Mortalität***

#### ▪ Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine verwertbaren Daten für die Teilpopulation vor. In der Gesamtpopulation der Studie ist in den relevanten Studienarmen während der Beobachtungszeit nur 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm verstorben. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

- Remission
- niedrige Krankheitsaktivität
- druckschmerzhaftes Gelenke
- geschwollene Gelenke
- Schmerz, gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS)
- Krankheitsaktivität, gemessen anhand einer VAS
- Fatigue, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)

- körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)
- Schlafprobleme, gemessen anhand des MOS Schlafscores

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut – körperlicher Summenscore
- SF-36v2 akut – psychischer Summenscore

Für die Endpunkte Remission (CDAI  $\leq$  2,8), niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR  $\leq$  3,2), körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um  $\geq$  0,22 Punkte), druckschmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, Schlafprobleme, Schmerz, Krankheitsaktivität, Fatigue (FACIT-Fatigue) sowie für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

- schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib + MTX. Bei diesem Endpunkt liegt darüber hinaus eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten  $\leq$  65 Jahre ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Patientinnen und Patienten  $>$  65 Jahre ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten  $>$  65 Jahre nicht belegt.

- Abbruch wegen UE
- Infektionen

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE und Infektionen (UE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- schwerwiegende Infektionen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor, weil der pU diesen präspezifizierten Endpunkt für die Teilpopulationen nicht ausgewertet hat. Insgesamt ergibt sich bei fehlenden Daten für diesen

Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

***Fragestellung 2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen***

*Patientinnen und Patienten  $\leq 65$  Jahre*

In der Gesamtschau ergibt sich ausschließlich ein negativer Effekt für Patientinnen und Patienten  $\leq 65$  Jahre. Hier liegt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich vor.

Damit gibt es für Patientinnen und Patienten  $\leq 65$  Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

*Patientinnen und Patienten  $> 65$  Jahre*

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten  $> 65$  Jahre weder positive noch negative Effekte. Für Patientinnen und Patienten  $> 65$  Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Ergebnisse für Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs***

*Mortalität*

- Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine verwertbaren Daten für die Teilpopulation vor. Insgesamt ist in den relevanten Studienarmen während der Beobachtungszeit nur 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm verstorben. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Morbidität*

- Remission
- niedrige Krankheitsaktivität
- druckschmerzhafte Gelenke
- geschwollene Gelenke
- Schmerz, gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS)

- Krankheitsaktivität, gemessen anhand einer VAS
- Fatigue, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)
- körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)
- Schlafprobleme gemessen anhand des MOS Schlafscore

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut – körperlicher Summenscore
- SF-36v2 akut – psychischer Summenscore

Für die Endpunkte Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ), niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR  $\leq 3,2$ ), körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um  $\geq 0,22$  Punkte), druckschmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, Schlafprobleme, Schmerz, Krankheitsaktivität, Fatigue (FACIT-Fatigue) und für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

- schwerwiegende UE (SUE)
- Abbruch wegen UE
- Infektionen
- schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und Infektionen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der pU legt für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### ***Fragestellung 3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen***

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen, ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tofacitinib.

Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung <sup>a</sup>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>c</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen	alternative klassische DMARDs (z. B. MTX, Leflunomid), sofern geeignet als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren <sup>c</sup> , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen <sup>d</sup>	bDMARD in Kombination mit MTX ( <b>Adalimumab</b> oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	<i>Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre</i> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen  <i>Patientinnen und Patienten &gt; 65 Jahre</i> Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen	bDMARD in Kombination mit MTX ( <b>Adalimumab</b> oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Zusatznutzen nicht belegt
4	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen	Wechsel der bDMARD-Therapie ( <b>Adalimumab</b> oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Die Fragestellungen 1, 2, 3 und 4 entsprechen jeweils den Teilpopulationen b, c, d und e des pU  
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.  
c: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: 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  
d: Laut Fachinformation ist Tofacitinib auch für Patienten zugelassen, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben [3]. Die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben.  
bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.