

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 pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2018 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 bisher nicht mit einem biotechnologisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist.

Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 und des zugehörigen Addendums A17-43. Die Fragestellung bezieht sich gemäß der Befristungsgründe des G-BA ausschließlich auf die Kombinationstherapie von Tofacitinib mit MTX. Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die vorliegende Nutzenbewertung von Tofacitinib die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kombinationstherapie Tofacitinib + MTX ▪ Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist ^b	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

a: 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.

b: Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 und des zugehörigen Addendums A17-43: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen, sowie Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den dargestellten Therapieoptionen wählt er Adalimumab aus.

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 (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung werden wie in der Erstbewertung zu Tofacitinib die beiden Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY eingeschlossen. Beide Studien sind aus der Erstbewertung von Tofacitinib bekannt. Aufgrund der Zusammenfassung der relevanten Patientenpopulationen der Erstbewertung durch den G-BA unterscheidet sich in der vorliegenden Nutzenbewertung die zu bewertende, d. h. relevante, Teilpopulation von denen der Erstbewertung.

Beide Studien sind randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studien der Phase III (ORAL STANDARD) bzw. der Phase IIIb/IV (ORAL STRATEGY). Eingeschlossen wurden jeweils erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben.

In der Studie ORAL STANDARD wurden insgesamt 717 Patientinnen und Patienten auf die Arme Tofacitinib 5 mg BID + MTX (204 Patientinnen und Patienten), Tofacitinib 10 mg BID + MTX (201 Patientinnen und Patienten), Adalimumab + MTX (204 Patientinnen und Patienten) und Placebo + MTX (2 Placeboarme mit jeweils 56 bzw. 52 Patientinnen und Patienten) randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind ausschließlich die Studienarme Tofacitinib 5 mg BID + MTX sowie Adalimumab + MTX relevant, sodass sich die nachfolgende Beschreibung nur auf diese beiden Studienarme bezieht.

In der Studie ORAL STRATEGY wurden insgesamt 1152 Patientinnen und Patienten auf die Arme Tofacitinib (386 Patientinnen und Patienten), Tofacitinib + MTX (378 Patientinnen und Patienten) und Adalimumab + MTX (388 Patientinnen und Patienten) randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind die Studienarme Tofacitinib + MTX sowie Adalimumab + MTX relevant, sodass sich die nachfolgende Beschreibung nur auf diese beiden Studienarme bezieht.

In beiden Studien wurde Tofacitinib im Interventionsarm zulassungsgemäß 2-mal täglich als 5 mg Tablette oral verabreicht, alle 2 Wochen erfolgte eine subkutane Placebo-Injektion. Im Vergleichsarm erfolgte jeweils zulassungsgemäß alle 2 Wochen eine subkutane Adalimumab-Injektion, 2-mal täglich wurde Placebo als Tablette oral verabreicht. Alle Patientinnen und Patienten erhielten begleitend eine MTX-Therapie.

Die geplante Behandlungszeit betrug in beiden Studien 12 Monate.

Relevante Patientenpopulation

Die Gesamtpopulationen der eingeschlossenen Studien umfassen Patientinnen und Patienten, die erstmals mit einem bDMARD behandelt werden. Diese sind für die vorliegende Bewertung relevant und stellen eine Zusammenfassung zweier Teilpopulationen der Erstbewertung dar. Daneben wurden in beiden Studien auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits mit einem bDMARD vorbehandelt waren und nicht Teil der vorliegenden Fragestellung sind.

Da die Abweichungen zwischen den Gesamtpopulationen und zusammengefasstem Patientenkollektiv der relevanten Teilpopulationen weniger als 20 % umfassen, können Daten der Gesamtpopulation hilfsweise herangezogen werden. In Situationen, in denen nicht ausreichend sicher ist, dass sich aus der Gesamtpopulation Aussagen für die relevante Teilpopulation treffen lassen, werden Auswertungen der relevanten Teilpopulation berechnet und herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird für die Gesamtmortalität und den Endpunkt Abbruch wegen UEs in beiden Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für alle weiteren UE-Endpunkte wird für die Studie ORAL STANDARD mit hoch, für die Studie ORAL STRATEGY mit niedrig bewertet. Für alle Endpunkte zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial in beiden Studien als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY ist in den Gesamtpopulationen der für diese Nutzenbewertung relevanten Studienarme 1 Todesfall aufgetreten. 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

Für den Endpunkt Remission zeigt sich für keine der eingeschlossenen Operationalisierungen (Clinical Disease Activity Index [CDAI] $\leq 2,8$; Simplified Disease Activity Index [SDAI] $\leq 3,3$ und boolesche Definition) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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 – Niedrige Krankheitsaktivität

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich für die Operationalisierung Disease-Activity-Score-28-4 Erythrozytensedimentationsrate (DAS28-4 ESR) $\leq 3,2$ in der Metaanalyse

der Gesamtpopulationen der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tofacitinib + MTX. Für die Metaanalyse der relevanten Teilpopulation ist dieser Effekt ebenfalls signifikant, zeigt sich aber nicht konsistent über die Sensitivitätsanalysen. Der Effekt zuungunsten von Tofacitinib + MTX wird aber insbesondere 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. Letztere (CDAI ≤ 10) beinhaltet als einzige Operationalisierung keine Erhebung eines Entzündungsparameters (CRP oder ESR) und ist daher unbeeinflusst von substanzspezifischen Effekten auf diese Laborwerte ohne klinisches Korrelat.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Weitere Morbiditätsendpunkte

Für die weiteren eingeschlossenen Morbiditätsendpunkte:

- druckschmerzhaft Gelenke
- geschwollene Gelenke
- Schmerz (gemessen anhand einer visueller Analogskala [VAS])
- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS)
- Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue [FACIT-Fatigue])
- körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [HAQ-DI])
- Schlafprobleme (Medical Outcome Study [MOS] Schlafscore)
- Gesundheitszustand (EuroQol 5 Dimensions [EQ-5D]-VAS)

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 akut

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

Nebenwirkungen – SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) und Infektionen 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.

Nebenwirkungen – Schwerwiegende Infektionen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen zeigt sich für die Gesamtpopulation und die relevante Teilpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tofacitinib + MTX. Daraus ergibt sich für den Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist, zeigt sich ausschließlich ein negativer Effekt für Tofacitinib + MTX bei schwerwiegenden Infektionen. Schwerwiegende Infektionen stellen neben SUEs den wesentlichen Grund für die Befristung der Erstbewertung von Tofacitinib bei bDMARD-naiven Patienten dar. Insgesamt ergibt die erneute Bewertung von Tofacitinib einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Tofacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

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

Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kombinationstherapie Tofacitinib + MTX ■ Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist ^b	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
a: 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. b: Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 und des zugehörigen Addendums A17-43: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen, sowie Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches 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.