

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 26.04.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses aus. Entsprechend hat der pU zum 30.04.2018 erneut ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der G-BA hat am 18.03.2021 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2021 übermittelt.

Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis		
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs ^c , inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs ^c , sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. ungünstigen Prognosefaktoren: 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</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>bDMARDs: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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.

Studienpool

Der pU betrachtet die Studien ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY und ORAL SURVEILLANCE, die er alle der Fragestellung 2 zuordnet. Für die Fragestellungen 1 und 3 legt der pU keine Daten vor. Die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind bereits aus den Nutzenbewertungen A17-18 und A18-28 bekannt und wurden für die Bewertung herangezogen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib zieht der pU nur die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY heran. Die Studie ORAL SURVEILLANCE stuft der pU als nicht relevant ein.

In Übereinstimmung mit dem pU wird die Studie ORAL SURVEILLANCE als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung erachtet. Die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind zwar relevant, jedoch liegen keine geeigneten Auswertungen vor. Dies resultiert daraus, dass sich die Zulassung von Tofacitinib im Vergleich zu den vorangegangenen Bewertungen A17-18 und A18-28 geändert hat und der pU keine Auswertungen für die relevante Population vorlegt. Beide Aspekte werden nachfolgend erläutert.

Studie ORAL SURVEILLANCE ist nicht relevant

Die Studie ORAL SURVEILLANCE ist eine RCT in der Tofacitinib in 2 verschiedenen Dosierungen (5 mg oder 10 mg 2-mal täglich [BID]) in Kombination mit MTX gegenüber den Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi) Adalimumab oder Etanercept jeweils in Kombination mit MTX bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf MTX verglichen wurde. Anlass der Studie waren Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Tofacitinib nach der Zulassung. In die Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten ≥ 50 Jahre und mit mindestens 1 kardiovaskulären Risikofaktor eingeschlossen.

Ko-primäre Endpunkte der Studie ORAL SURVEILLANCE sind schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen (ausgenommen nicht melanozytärer Hautkrebs [NMSC]). Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

In der Studie wurde das Nichtunterlegenheitskriterium für den primären Vergleich der kombinierten Tofacitinib-Arme mit dem TNFi-Arm in Bezug auf MACE und maligne Erkrankungen (ausgenommen NMSC) nicht erfüllt. Infolgedessen wurde die Zulassung von Tofacitinib eingeschränkt, sodass Patientinnen und Patienten > 65 Jahre, Patientinnen und Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und Patientinnen und Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandelter NMSC), nur dann mit Tofacitinib behandelt werden sollen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Da in die Studie ORAL SURVEILLANCE ausschließlich Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 kardiovaskulären Risikofaktor eingeschlossen wurden, trifft diese Behandlungseinschränkung auf alle Patientinnen und Patienten der Studie zu. Bei der eingeschlossenen Patientenpopulation handelt es sich mehrheitlich um Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist. Für diese Patientenpopulation stellen prinzipiell alle Wirkstoffe, die der G-BA für die Fragestellung 2 als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat, geeignete Behandlungsalternativen dar. Dies umfasst u. a. auch die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept (die im Komparatorarm der Studie ORAL SURVEILLANCE verabreicht wurden), für die eine Zulassungsbeschränkung analog zu Tofacitinib nicht besteht und die somit beispielhaft geeignete Behandlungsalternativen darstellen. Für die Patientinnen und Patienten in der Studie ORAL SURVEILLANCE stellt damit Tofacitinib gemäß aktueller Zulassung keine adäquate Behandlung mehr dar. Die Studie ORAL SURVEILLANCE ist deswegen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib geeignet.

Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY

Die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind bereits aus der Erstbewertung von Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (Dossierbewertung A17-18) und der erneuten Bewertung nach Fristablauf (Dossierbewertung A18-28) bekannt und wurden für die Bewertung herangezogen.

Beide Studien sind RCTs zum Vergleich von Tofacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, in denen jeweils erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben, eingeschlossen wurden.

Vom pU vorgelegte Populationen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib geeignet

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib zieht der pU die beiden Gesamtpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY heran. Zudem legt der pU in Modul 4 A ergänzende Auswertungen zu den beiden Studien für das Patientenkollektiv mit mindestens 1 kardiovaskulären Risikofaktor und ≥ 50 Jahre vor. Der pU macht keine konkreten Angaben zur Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren. Es wird angenommen, dass die Definition den Einschlusskriterien der Studie ORAL SURVEILLANCE entspricht. Diese Teilpopulation umfasst gemäß Angaben des pU in Modul 4 A zur Charakterisierung dieses Patientenkollektivs insgesamt 157 (39,5 %) Patientinnen und Patienten aus der Studie ORAL STANDARD und 254 (33,3 %) Patientinnen und Patienten aus der Studie ORAL STRATEGY. Folglich sind in der Gesamtpopulation beider Studien zu einem relevanten Anteil Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die gemäß aktueller Zulassung die Behandlung mit Tofacitinib nicht angezeigt ist, da geeignete Behandlungsalternativen

(gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zur Verfügung stehen (siehe die Ausführungen zur Studie ORAL SURVEILLANCE).

Der pU hat in seinem Dossier keine Teilpopulationen der Studie ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY gebildet, die der aktuellen Zulassung entsprechen. In Anhang 4 G von Modul 4 A finden sich Subgruppenanalysen getrennt nach der Kombination der Merkmale kardiovaskulärer Risikofaktor und Alter (≥ 1 kardiovaskulärer Risikofaktor und ≥ 50 Jahre [Teilpopulation CV-Subset] vs. andere [Teilpopulation Other]). Die Teilpopulation CV-Subset entspricht dem im Abschnitt zuvor genannten Patientenkollektiv, das der pU ergänzend vorlegt. Die Teilpopulation Other umfasst alle übrigen Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY. Auch für die jeweiligen Teilpopulationen Other gilt jedoch, dass sie noch zu einem relevanten Anteil Patientinnen und Patienten umfassen, die gemäß aktueller Zulassung nur dann mit Tofacitinib behandelt werden sollen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind somit weder die Auswertungen zu der Gesamtpopulation noch zu der Teilpopulation Other zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen für die Fragestellungen 1 und 3 keine Daten und für die Fragestellung 2 keine geeigneten Auswertungen vor. Daraus ergibt sich für alle 3 Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils 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	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis			
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs ^c , inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs ^c , sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. ungünstigen Prognosefaktoren: 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</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>bDMARDs: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.