



IQWiG-Berichte – Nr. 1285

**Tofacitinib
(rheumatoide Arthritis) –
Addendum zum Auftrag A21-115**

Addendum

Auftrag: G22-03
Version: 1.0
Stand: 28.01.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tofacitinib (rheumatoide Arthritis) – Addendum zum Auftrag A21-115

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.01.2022

Interne Auftragsnummer

G22-03

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sonja Schiller
- Corinna ten Thoren
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Tofacitinib, Arthritis - Rheumatoide, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Tofacitinib, Arthritis - Rheumatoid, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU	3
2.2 Zusammenfassung.....	5
3 Literatur	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bDMARD	Biologic DMARD (biotechnologisch hergestelltes DMARD)
csDMARD	Conventional synthetic DMARD (konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD)
DMARD	Disease-modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NMSC	Non-Melanoma skin Cancer (nicht melanozytärer Hautkrebs)
MTX	Methotrexat
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
tsDMARD	Targeted synthetic DMARD (zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD)

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.01.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-115 (Tofacitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) hat mit seiner Stellungnahme vom 22.12.2021 [2] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3]. Insbesondere hat der pU Angaben nachgereicht, die es ermöglichen sollen, die Zahl derjenigen Patientinnen und Patienten, welche uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden können (siehe Kapitel 2), genauer einzugrenzen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten weiteren Auswertungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie verordnet werden, wenn MTX nicht vertragen wird, oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist [4].

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für diese Zielpopulation 3 Fragestellungen:

- 1) erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben
- 2) erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist
- 3) erwachsene Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Im Rahmen der Dossierbewertung [1] wurden die vom pU ermittelten Patientenzahlen als grundsätzlich nachvollziehbar eingeschätzt. Es ergaben sich 100 477 bis 251 017 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und davon zugeordnet der

- Fragestellung 1: 9341 bis 27 354 Patientinnen und Patienten,
- Fragestellung 2: 67 810 bis 167 678 Patientinnen und Patienten und
- Fragestellung 3: 23 327 bis 55 985 Patientinnen und Patienten.

Abschnitt 4.4 der Fachinformation [4] ist zu entnehmen, dass Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten über 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 nicht melanozytärer Hautkrebs [NMSC]) nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

¹ ungünstige 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

In der Dossierbewertung [1] wurde darauf hingewiesen, dass sich unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4. der Fachinformation [4] definierten Einschränkungen in der realen Versorgung niedrigere Patientenzahlen ergeben, dass diese Einschränkung vom pU bei der Herleitung des Umfangs der GKV-Zielpopulation im Dossier nicht berücksichtigt und weitere Daten für die Abschätzung erforderlich seien.

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

Im Rahmen seiner Stellungnahme vom 22.12.2021 [2] lieferte der pU weitere Literaturangaben und Auswertungen für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, um diejenigen Patientinnen und Patienten genauer einzugrenzen, welche uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden können wie z. B. diejenigen, die jünger als 65 Jahre sind und weder aktuelle Raucher sind oder in der Vergangenheit Raucher waren.

Der pU weist in der Stellungnahme keine neue Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus. Er beschreibt lediglich Anteilswerte aus der Literatur und aus klinischen Studien.

a) Anteilswerte aus der Literatur

Der pU stellt folgende Angaben zu einzelnen Risikofaktoren dar:

- **Alter \geq 65 Jahre:** In der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums [5] sind über 60 % aller Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis über 60 Jahre alt. In einer Publikation zu einer Beobachtungsstudie aus Schweden [6] wird ein Anteil von mehr als 50 % für diejenigen mit einer Diagnose rheumatoider Arthritis und einem Alter von über 65 Jahren angegeben.
- **Ehemalige oder aktive Raucher:** Zum Raucherstatus liegen ältere Daten aus einer Beobachtungsstudie in Deutschland über einen Rekrutierungszeitraum im Jahr 2000 bis 2001 vor, nach denen 50 % aller Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis jemals geraucht haben oder zum Zeitpunkt der Erhebung Raucher waren [7].
- **Kardiovaskuläre Risikofaktoren:** Des Weiteren konnte im Rahmen einer GKV-Datenanalyse zu Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis [8] bei 1,4 % ein Myokardinfarkt in der Anamnese als zusätzlicher Vorbefund festgestellt werden.
- **Risikofaktoren für maligne Erkrankungen:** In der GKV-Datenanalyse zu Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis [8] wurde außerdem ein erhöhtes Risiko für solide Tumore (ohne Metastasen) von 13,1 % berichtet. In dieser Analyse werden laut pU jedoch keine vollständigen Informationen zur Korrelation der jeweiligen Risikofaktoren sowie zu überschneidenden Anteilen der einzelnen Risikofaktoren betrachtet.

Der pU gibt an, dass die Definitionen und die Erhebung von kardiovaskulären Risikofaktoren in der Literatur sehr heterogen sind. Diese hängen von der Art der Datenerhebung, der Sicherheit der Diagnosen zu Risikofaktoren und der Repräsentativität der in eine konkrete Studie eingeschlossenen Patientenpopulation ab. Dies führt zu teilweise sehr großen Spannen und entsprechend großen Unsicherheiten der jeweiligen Anteile.

Er stellt weiterhin dar, dass nicht valide abschätzbar sei, inwieweit sich die angegebenen Anteile auf die Zielpopulation von Tofacitinib, d. h. erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, sowie auf die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen übertragen lassen.

Der pU führt aus, dass keine Angaben zu Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis und mit einer Kombination aus den verschiedenen Merkmalen (Krankheitscharakteristika oder Risikofaktoren) gemäß der Fachinformation existieren. Er geht aber davon aus, dass für die einzelnen Risikofaktoren Alter, Raucherstatus, kardiovaskuläres Risiko und Risiko für Malignome insgesamt eine hohe Assoziation besteht und bei vielen Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mehrere dieser Faktoren gleichzeitig zutreffen.

Laut pU sind zur vollständigen Beschreibung der Patientenpopulation in Deutschland, welche uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden kann, repräsentative patientenindividuelle Daten nötig, um alle Charakteristika der Teilpopulationen (u. a. Krankheitsschwere, Krankheitsaktivität und Vorbehandlung) mit den vom Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) definierten Kriterien (Alter, Raucherstatus, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Risikofaktoren für Malignome) in einer gemeinsamen Gesamtmenge angeben zu können. Solche Daten sind derzeit nicht verfügbar und somit kann der Anteil der Patientenpopulation am Umfang der GKV-Zielpopulation nur annäherungsweise auf verschiedenen Datengrundlagen geschätzt werden.

Bewertung

Die Ausführungen des pU sind nachvollziehbar.

Insgesamt sind die angegebenen Anteilswerte des pU nicht dazu geeignet, um die Zielpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten genauer einzugrenzen, welche uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden können.

b) Anteilswerte aus klinischen Studien

Der pU zieht Anteilswerte aus den klinischen Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY heran. Zur Beschreibung dieser klinischen Studien siehe Abschnitt 2.3 der Dossierbewertung [1].

In der Stellungnahme werden vom pU bei Ausschluss folgender Risikofaktoren

- Alter \geq 65 Jahre,
- Raucher oder ehemaliger Raucher,
- kardiovaskuläre Risikofaktoren (HDL $<$ 40 mg/dl, Bluthochdruck, Diabetes, vorangegangener Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung eines Angehörigen ersten Grades, LDL $>$ 190 mg/dl),
- aktuelles oder zurückliegendes Malignom (außer erfolgreich behandeltem NMSC)

und bei Berücksichtigung, dass mehrere Risikofaktoren gleichzeitig auftreten können für die Patientinnen und Patienten, die uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden können, Anteilswerte von 27,5 % (= 112/408) der Studienpopulation in der Studie ORAL STANDARD und 36,9 % (= 281/762) in der Studie ORAL STRATEGY ausgewiesen.

Bewertung

Wie der pU selbst darstellt, sind die Studienpopulationen u. a. aufgrund der spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien nicht zwingend repräsentativ für die Patientinnen und Patienten mit rheumatischer Arthritis in Deutschland. Es ist beispielsweise darauf hinzuweisen, dass im Abgleich mit den Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums aus dem Jahr 2021 (Datenstand 2019) die Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis in den klinischen Studien jünger sind und eine kürzere Krankheitsdauer aufweisen. Zudem ist die Berechnung der angegebenen Anteilswerte nicht vollständig nachvollziehbar, und es lassen sich aus den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pU nachgereichten Auswertungen weitere Angaben z. B. zu den Patientencharakteristika entnehmen, die zu abweichenden Anteilswerten führen. Da die Kriterienbildung dieser abweichenden Anteilswerte nicht eindeutig nachzuvollziehen ist, wird auf eine eigene Berechnung durch das Institut auf Basis dieser Anteilswerte verzichtet.

2.2 Zusammenfassung

Die vorgelegten Daten sind aufgrund der beschriebenen Gründe unsicher. Mangels besserer Daten könnten diese Anteilswerte aus den klinischen Studien trotz der beschriebenen Unsicherheiten als Annäherung herangezogen werden. In Abhängigkeit von der Definition, insbesondere des Risikofaktors koronare Herzerkrankung, können sich abweichende Anteilswerte ergeben, worauf der pU selbst hinweist.

Werden die vom pU dargestellten Anteilswerte aus den klinischen Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY von 27,5 % bis 36,9 % für die Abgrenzungen derjenigen Patientengruppe in der GKV-Zielpopulation herangezogen, die uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden kann, ergibt sich insgesamt eine Spanne von 27 631 bis 92 625 Patientinnen und Patienten.

Die gesamte GKV-Zielpopulation hat sich im Dossier zu Tofacitinib [3] folgendermaßen auf die Fragestellungen aufgeteilt:

- Fragestellung 1: 9 bis 11 %,
- Fragestellung 2: 67 %,
- Fragestellung 3: 22 bis 23 %.

Es liegen keine Angaben dazu vor, ob sich diese Anteilswerte je Fragestellung für die Patientinnen und Patienten, unterscheiden, die uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden können.

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-115_tofacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. PFIZER PHARMA GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1247: Tofacitinib (rheumatoide Arthritis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A21-115. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/731/#beschlusse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
3. PFIZER PHARMA GmbH. Tofacitinib (Xeljanz): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 30.08.2021 [Zugriff: 12.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/731/#dossier>.
4. Pfizer. XELJANZ 5 mg/ 10 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 11.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Deutsches R-F, Callhoff J, Thiele K. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2019). 2021.
6. Nilsson J, Andersson MLE, Hafstrom I et al. Influence of Age and Sex on Disease Course and Treatment in Rheumatoid Arthritis. Open Access Rheumatol 2021; 13: 123-138. <https://dx.doi.org/10.2147/OARRR.S306378>.
7. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. Rheumatology (Oxford) 2008; 47(6): 849-854. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken057>.
8. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F et al. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. J Rheumatol 2019; 46(6): 564-571. <https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.180668>.