

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Filgotinib rheumatoide Arthritis

Berlin, den 5. Februar 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Filgotinib (rheumatoide Arthritis) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1023,

Auftrag: A20-90, Version 1.0, Stand: 13.01.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4088/2020-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Filgotinib_D-590.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-10-15-D-590:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/601/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie	4
Bewertung der AkdÄ	5
Fragestellung 1	5
Fragestellung 2	5
Fragestellung 3	6
Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte	6
Einschlusskriterien der Studie	6
Studiendesign	7
Studiendauer	7
Dosierung	7
Messinstrumente	8
Studienpopulation	8
Bewertung der AkdÄ	8
Endpunkte Nutzen	8
Mortalität	8
Morbidität	8
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	9
Weitere Endpunkte	9
Bewertung der AkdÄ	9
Endpunkte Schaden	10
Bewertung der AkdÄ	11
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
Zusammenfassende Bewertung	12
Fazit	13
Fragestellung 1	13
Fragestellung 2	14
Fragestellung 3	14
Literaturverzeichnis	14

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Filgotinib ist ein Adenosintriphosphat(ATP)-kompetitiver und reversibler Inhibitor der Januskinasen (JAK). JAK sind eine Gruppe von Enzymen, die intrazelluläre Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind. Innerhalb des intrazellulären Signalweges phosphorylieren und aktivieren JAK Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STATs), die wiederum die Genexpression innerhalb der Zelle aktivieren. In biochemischen Assays hemmte Filgotinib bevorzugt die Aktivität von JAK1 und zeigte eine mehr als fünffach höhere Potenz für JAK1 gegenüber JAK2, JAK3 und TYK2. In Assays mit humanen Zellen inhibierte Filgotinib bevorzugt die JAK1/JAK3-vermittelte Signalkaskade, im Vergleich zu Zytokinrezeptoren, deren Signaltransduktion über Paare von JAK2 oder JAK2/TYK2 vermittelt werden. Die Anwendung von Filgotinib führt zu einer dosisabhängigen Hemmung der IL-6-induzierten STAT1-Phosphorylierung im Gesamtblut von gesunden Probanden (1). Die IL6-Inhibition ist ein anerkanntes therapeutisches Prinzip bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (2).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 12–14]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Filgotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDsc, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs ^c , sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) 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 Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit) 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 Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie ^e .
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b. 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.</p> <p>c. In der Festlegung der ZVT 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/Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen/Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>e. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>		

Bewertung der AkdÄ

Einleitend ist anzumerken, dass nicht nachvollziehbar ist, warum der Wirkstoff Upadacitinib nicht wie die anderen beiden in der Indikation RA zugelassenen JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib als ZVT festgelegt wurde.

Fragestellung 1

- erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem konventionellen synthetisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs)

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.

Fragestellung 2

- erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist.

Für Fragestellung 2 wählt der pharmazeutische Unternehmer (pU) Adalimumab + Methotrexat (MTX). Das erscheint vereinbar mit den Empfehlungen der S2e-Leitlinie „Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten“ aus dem Jahr 2018, den EULAR-Empfehlungen 2019 sowie mit dem IQWiG-Report „Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis“ aus dem Jahr 2019 (2-4). Als ZVT für die Fragestellung käme auch Upadacitinib + MTX in Frage. Für Upadacitinib + MTX hat der G-BA gegenüber Adalimumab + MTX bei der frühen Nutzenbewertung im Jahr 2020 für die Fragestellung 2 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen (5) (anders als für die Vergleiche von Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX oder von Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX, für die der G-BA bisher keinen Zusatznutzen in Fragestellung 2 gesehen hat).

Fragestellung 3

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs.

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.

Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte

Der pU legt ausschließlich Daten für Fragestellung 2 vor, und zwar die der randomisierten Studie FINCH 1, in der Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX verglichen wurden. Aus dieser vierarmigen Studie ist nur eine Teilpopulation für diese Nutzenbewertung von Relevanz: der Interventionsarm Filgotinib 200 mg + MTX und der Vergleichsarm Adalimumab + MTX.

Im Folgenden sind zunächst die Charakteristika der Studie FINCH 1 dargestellt, für die Studiendauer, Dosierung u. a. nur die der relevanten Studienarme. [IQWiG Dossierbewertung, S. 15–37, S. 42]

Einschlusskriterien der Studie

- mittelschwere bis schwere RA nach ACR und EULAR-Kriterien von 2010
- ≥ 6 geschwollene und ≥ 6 druckschmerzhaft Gelenke, basierend auf 66 bzw. 68 Gelenken
- entweder ≥ 1 dokumentierte Gelenkerosion und positiver Test auf Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCPs) oder ein positiver Rheumafaktor-Test oder
- ≥ 3 dokumentierte Gelenkerosionen, wenn beide Tests negativ sind oder ein C-reaktives-Protein (CRP)-Wert von ≥ 6 mg/l
- MTX zuvor nicht ausreichend, dabei kontinuierliche Einnahme von MTX ≥ 12 Wochen und in stabiler Dosierung ≥ 4 Wochen (7,5–25 mg wöchentlich) vor Gabe der Studienmedikation

- Hydroxychloroquin ≤ 400 mg/d oder Chloroquin ≤ 250 mg/d bei stabiler Dosierung erlaubt
- Prednison ≤ 10 mg/d oder Äquivalent in stabiler Dosis erlaubt

Studiendesign

- vierarmig, randomisiert, doppelblind, parallel
- Randomisierungsverhältnis 3:2 (Intervention:Vergleich)
- 303 Zentren in 30 Staaten in aller Welt
- Stratifizierung nach Region, vorheriger Therapie mit bDMARD (ja/nein) und Rheumafaktor oder Anti-CCP-Antikörper

Studiendauer

- Screening (Dauer unbekannt)
- geplante Behandlungsdauer 52 Wochen
(Abbruch, falls in Wochen 14 bzw. ab Woche 30 für zwei aufeinanderfolgende Visiten keine Verbesserung um ≥ 20 % vs. Baseline in SJC (Anzahl der geschwollenen Gelenke))
- Nachbeobachtung 30 Tage für unerwünschte Ereignisse (UE)

Nach Studienende konnten Patienten der Filgotinib-Arme ihre Therapie in einer Extensionsstudie fortsetzen.

Bei Studienabbruch (s. o.) Therapie laut Prüfarzt; darüber sind laut IQWiG auch im Modul 4A keine weiterführenden Informationen angegeben.

Dosierung

- Filgotinib: 200 mg/d, oral + MTX (N = 477)
- Adalimumab: 40 mg s.c., alle 2 Wochen + MTX (N = 325)

Der Placeboarm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Der Filgotinib-Arm mit 100 mg/d, oral + MTX ist nicht relevant (Filgotinib 100 mg/d sind laut Fachinformation (1) nur für Patienten > 75 Jahre und für Patienten mit Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis < 60 ml/min) vorgesehen). Im Filgotinib-Arm mit 100 mg hatten 23 von 480 Patienten eine CrCl von 15 bis < 60 ml/min und im Adalimumab-Arm 12 von 325 (laut IQWiG Dossierbewertung sind diese Patientenzahlen zu gering für separate Analysen zu dieser Subgruppe).

Laut IQWiG Dossierbewertung erfolgte die Behandlung im Studienarm Filgotinib 200 mg + MTX für eine unbekannte Patientenzahl nicht zulassungskonform:

- keine Dosisanpassung bei Patienten > 75 Jahre (laut IQWiG Dossierbewertung geschätzt < 5 %)
- keine Dosisanpassung bei Patienten mit CrCl 15 bis < 60 ml/min (laut pU 3,7 %)

- Komedikation mit Hydroxychloroquin oder Chloroquin laut Protokoll von FINCH 1 erlaubt (laut IQWiG geschätzt < 20 %)

Laut IQWiG Dossierbewertung bleibt die Gesamtzahl der nicht zulassungskonform behandelten Patienten unklar. Dies hat einen erheblichen Einfluss auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse.

Messinstrumente

- primär: ACR20 zu Woche 12
- sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

Vom pU werden Daten der finalen Analysen zu Woche 52 vorgelegt: für 83,8 % der Patienten im Filgotinib- und 81,8 % im Adalimumab-Arm.

Studienpopulation

Der pU verwendet die Daten aller Patienten in den Armen Filgotinib 200 mg/d + MTX (N = 477) und Adalimumab 40 mg s.c. + MTX (N = 325). Die Daten zu den Charakteristika sind in der Tabelle 8 der IQWiG Dossierbewertung aufgeführt. Bei 74 % der Patienten sind Rheumafaktoren nachweisbar und in 78 % bzw. 80 % Anti-CCP. Der Anteil von Patienten mit ungünstiger Prognose dürfte somit etwas über 80 % liegen. Eine hohe Krankheitsaktivität (Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken (DAS 28) > 5,1) weisen 77 % bzw. 78 % auf. Eine Vorbehandlung mit bDMARDs hatten 3 % bzw. 4 %.

Bewertung der AkdÄ

Die Verteilung der Charakteristika zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erscheint ausgeglichen. Somit dürften die Patienten die Zielpopulation ausreichend abbilden.

Endpunkte Nutzen

Die Endpunkte zum Nutzen sind auf der Basis der Ergebnisse der Untersuchungsarme Filgotinib 200 mg/d + MTX und Adalimumab + MTX der Studie FINCH 1 dargestellt (Auswahl, jeweils Interventionsarm vs. Vergleichsarm).

Mortalität

- 0,6 % vs. 0,3 %; relatives Risiko (RR) 2,05 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,21–19,65); p = 0,53

Morbidität

- klinische Remission CDAI $\leq 2,8$:
29,5 % vs. 22,8 %; RR 1,29 (95 % CI 1,02–1,64); p = 0,035
- druckschmerzhaftes Gelenke; mittlere Veränderung:
–10 vs. –10; Mittelwertdifferenz (MD) 0 (95 % CI –1 bis 0); p = 0,013
- geschwollene Gelenke; mittlere Veränderung:
–13 vs. –12; MD –1 (95 % CI –1 bis 0); p = 0,014

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF36, körperlicher und psychischer Summenscore: kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsarm

Weitere Endpunkte

- niedrige Krankheitsaktivität CDAI \leq 10
- körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)
- Fatigue (FACIT-Fatigue)
- Schmerz (VAS)
- patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität
- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm.

- ACR20 Woche 12 (primärer Endpunkt) ((6), S. 76, Tabelle 16):
76,6 % vs. 70,8 %; RR keine Angaben (k. A.); p-Wert: k. A. (6)
- ACR20 Woche 24 (Modul 4A, S. 80, Tabelle 4-19):
78,1 % vs. 74,5 %; RR 1,04 (95 % CI 0,96–1,12); p = 0,35
- ACR20 Woche 52 (Modul 4 A, S. 80, Tabelle 4-19):
78,3 % vs. 73,5 %; 1,05 (95 % CI 0,97–1,14); p = 0,19
- Veränderung mTss (radiologische Progression) Woche 24; mittlere Veränderung Standardabweichung (SD) ((6), Tabelle 45, S. 162):
MTX-IR: 0,13 (0,937) vs. 0,16 (0,948)

Jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm.

Bewertung der AkdÄ

Die Endpunkte klinische Remission (SDAI \leq 3,3 und boolesche Definition) sowie niedrige Krankheitsaktivität (SDAI \leq 11 und DAS28 (CRP) \leq 3,2) wurden vom IQWiG für die Bewertung nicht herangezogen, sind aber unter Filgotinib + MTX (bis auf SDAI \leq 3,3) ebenfalls signifikant verbessert und weisen in die gleiche Richtung wie die Endpunkte klinische Remission CDAI \leq 2,8 und geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke.

Dagegen gab es für die als primären Endpunkt in der Studie FINCH 1 gewählte ACR20-Response nach 12 Wochen und auch für die nach 24 und 52 Wochen ebenso wenig einen signifikanten Vorteil für Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX wie für die radiologische Progression (Veränderung mTss nach 24 Wochen).

Nicht nachvollziehbar ist, warum die Endpunkte geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke sowie Lebensqualität nur bei 399/400 von 477 unter Filgotinib + MTX sowie 265 von 325 unter Adalimumab + MTX bestimmt worden sind.

NSAID und/oder Steroide (bis 10 mg Prednison) waren in stabiler Dosis als Einschlusskriterium in der Studie FINCH 1 erlaubt. Im Modul 4A finden sich aber keine Angaben zur Häufigkeit und zur Änderung im Studienverlauf.

Endpunkte Schaden

Die Endpunkte zum Schaden sind auf der Basis der Ergebnisse der Untersuchungsarme Filgotinib 200 mg/d + MTX und Adalimumab + MTX der Studie FINCH 1 dargestellt (Auswahl, jeweils Interventions- vs. Vergleichsarm).

Unerwünschte Ereignisse (UE)

(Modul 4A, Tabelle 4-35, S. 114 ff., Tab. 4-12, S. 628 ff.)

- UE gesamt: keine signifikanten Unterschiede
- Lymphopenie: 13/475 (2,7 %) vs. 2/325 (0,6 %)
 - RR 4,45 (95 % CI 1,01–19,58); p = 0,048
 - Odds Ratio (OR) 4,54 (95 % CI 1,02–20,27); p = 0,047
 - Risikodifferenz (RD) 2,12 % (95 % CI 0,43–3,82); p = 0,014
- Übelkeit 26/475 (5,5 %) vs. 6/325 (1,8 %)
 - RR 2,96 (95 % CI 1,23–7,12); p = 0,015
 - OR 3,08 (95 % CI 1,25–7,57); p = 0,014
 - RD 3,63 % (95 % CI 1,11–6,14); p = 0,005
- ALAT 17/475 (3,6 %) vs. 22/325 (6,8 %)
 - RR 0,51 (95 % CI 0,27–0,99); p = 0,046
 - OR 0,50 (95 % CI 0,25–0,99); p = 0,046
 - RD –3,00 % (95 % CI –6,04 % bis 0,05 %); p = 0,054
- ASAT 12/475 (2,5 %) vs. 18/325 (5,5 %)
 - RR 0,48 (95 % CI 0,23–1,00); p = 0,049
 - OR 0,47 (95 % CI 0,22–1,00); p = 0,049
 - RD –2,70 % (95 % CI –5,51 % bis 0,10 %); p = 0,058

Schwerwiegende UE (SUE)

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm.

Spezifische UE

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm, numerisch sind die spezifischen UE im Filgotinib-Arm etwas höher als im Vergleichsarm.

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
206/475 (43,4 %) vs. 129/325 (39,7 %)
- gastrointestinale Erkrankungen:
97/475 (20,4 %) vs. 52/325 (16,0 %)
- Erkrankungen des Nervensystems:
47/475 (9,9 %) vs. 24/325 (7,4 %)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
43/475 (9,1 %) vs. 22/325 (6,8 %)
- Herpes zoster (Modul 4A, S. 115, Tabelle 4-36):
6/475 (1,3 %) vs. 2/325 (0,6 %)

- tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolien:
1/475 (0,2 %) vs. 1/325 (0,3 %)

Therapieabbruch aufgrund von UE

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm.

Todesfälle

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm.

- 3 vs. 1 bzw. 0,6 % vs. 0,3 %

Alle Todesfälle waren therapiebedingt (Modul 4A (Tabelle 4-35, S. 114 sowie S. 117)).

Bewertung der AkdÄ

Das IQWiG sieht laut seiner Dossierbewertung keinen höheren/geringeren Schaden unter Filgotinib.

Die AkdÄ stimmt den dargestellten Ergebnissen der untersuchten Endpunkte zum Schaden zu und sieht zunächst ebenfalls keine Unterschiede zwischen dem Filgotinib-Arm und dem Adalimumab-Arm.

Allerdings treten in dem Filgotinib-Arm signifikant häufiger Lymphozytopenien auf (s. o.). Der pU verweist in dem Modul 4A zwar darauf hin, dass es sich um Lymphozytopenien des CTCAE-Grades 1–2 handelt, allerdings führt er unter den Todesfällen auch eine Studienteilnehmerin an, die eine Lymphozytopenie des CTCAE Grades 3–4 aufwies und dann nach Studienabbruch aufgrund der Folgeerkrankungen septischer Schock und Pneumonie verstorben war (Modul 4A, S. 116).

In der Fachinformation zu Filgotinib (1) wird zudem unter „4.4. Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen“ darauf hingewiesen, dass bei einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l eine Therapie mit Filgotinib nicht begonnen bzw. unterbrochen werden sollte.

Signifikant häufiger tritt auch Übelkeit im Filgotinib-Arm + MTX im Vergleich zum Adalimumab-Arm + MTX auf.

Demgegenüber stehen signifikant erhöhte Transaminasen (ALAT, ASAT) unter einer Behandlung mit Adalimumab + MTX im Vergleich zu einer Behandlung mit Filgotinib + MTX (s. o.).

Insgesamt bleibt für die AkdÄ daher unklar, ob die bisher vorgelegten Daten zur Sicherheit eine Aussage erlauben, dass unter Filgotinib + MTX kein höherer Schaden im Vergleich zur ZVT Adalimumab + MTX auftritt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der Bewertung der Datenlage für die Fragestellung 2 durch das IQWiG stimmt die AkdÄ nicht in allen Punkten zu. Die AkdÄ sieht daher keinen Zusatznutzen für Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Den Bewertungen des IQWiG für die Fragestellungen 1 und 3 stimmt die AkdÄ zu (Tabelle 2). [IQWiG Dossierbewertung, S. 15, 37, 42]

Tabelle 2: Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib + MTX

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	IQWiG
1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)	<u>Kombination mit MTX:</u> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <u>Monotherapie:</u> Zusatznutzen nicht belegt
3	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 Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD

Zusammenfassende Bewertung

Für die Fragestellung 2 käme für die AkdÄ hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für die Kombination Filgotinib + MTX übereinstimmend mit dem IQWiG maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen infrage. Die AkdÄ begründet dies wie folgt:

- nicht zulassungskonforme Anwendung bei einer unbekanntenen Anzahl von Patienten

- fehlende Daten zu geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken bei > 15 % der Patienten
- fehlende Daten zur Lebensqualität bei > 15 % der Patienten
- fehlende Daten zur Häufigkeit und Änderung der NSAIDs und Steroide
- Für den Endpunkt klinische Remission zeigt sich auf Basis des CDAI $\leq 2,8$ ein statistisch signifikanter Vorteil von Filgotinib + MTX. Dieser Effekt wird allerdings übereinstimmend mit dem IQWiG bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen nicht bestätigt.

Hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzen folgt die AkdÄ der Bewertung des IQWiG nicht und führt dazu folgenden Grund an:

- Laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 5 Abs. 7 Satz 3 liegt ein „...geringer Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens ...“ erreicht wird. Der pU konnte zwar für die Kombination Filgotinib + MTX Daten für eine Verbesserung der klinischen Remission vorlegen, diese kann aber nur als geringfügiger Zusatznutzen gewertet werden. Für andere Endpunkte wie die ACR Response oder die radiologische Progression konnten keine signifikanten Vorteile von Filgotinib gegenüber der ZVT gezeigt werden. Zudem bleibt unklar inwieweit die signifikant höhere Zahl von Lymphozytopenien unter Filgotinib + MTX nicht doch einen höheren Schaden gegenüber Adalimumab + MTX begründet. Somit zeigt für die AkdÄ die Kombination Filgotinib + MTX gegenüber der ZVT Adalimumab + MTX nur einen geringfügigen Nutzen. Die AkdÄ sieht somit für die Fragestellung 2 in der Gesamtschau aller vorgelegten Befunde für Filgotinib + MTX gegenüber der ZVT Adalimumab + MTX keinen therapielevanten Zusatznutzen, der laut AM-NutzenV mehr als geringfügig ist.

Für die Fragestellungen 1 und 3 sieht die AkdÄ übereinstimmend mit dem IQWiG aufgrund nicht vorgelegter Daten keinen Zusatznutzen für Filgotinib + MTX.

Fazit

Fragestellung 1

Der pU legt für erwachsene Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csD-MARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib im Vergleich zur ZVT vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der ZVT. Für die AkdÄ ist damit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Fragestellung 2

Zusammenfassend sieht die AkdÄ anhand der vom pU vorgelegten Daten für Patienten mit mittelschwerer rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist und die eine normale Nierenfunktion bzw. leichte Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$) haben, keinen Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der ZVT.

Für Patienten, für die eine Monotherapie mit Filgotinib infrage kommt, liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der **Zusatznutzen nicht belegt**.

Fragestellung 3

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, legt der pU keine Daten vor. Für die AkdÄ ist damit ein **Zusatznutzen** von Filgotinib im Vergleich zur ZVT für diese Patienten **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Gilead Sciences Ireland UC: Fachinformation "Jyseleca® 100 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: September 2020.
2. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685-699.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 795 Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis - Auftrag A16-70 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/a16-70_biotechnologisch-hergestellte-wirkstoffe-bei-rheumatoider-arthritis_abschlussbericht_v1-0.pdf?rev=117386 (letzter Zugriff: 27. Januar 2021). Köln, Stand: 23. Juli 2019.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf (letzter Zugriff: 27. Januar 2021). AWMF-Registernummer: 060-004. Langversion, Stand: April 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis): <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?year=2020&edition=BAAnz+AT+25.08.2020> (letzter Zugriff: 27. Januar 2021). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 25. August 2020.
6. European Medicines Agency (EMA): Jyseleca® - Filgotinib: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 27. Januar 2021). Amsterdam, 23. Juli 2020.