

# Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft



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

### **Tofacitinib** **Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende** **Spondylitis**

Berlin, den 5. April 2022

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

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

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tofacitinib (nAWG ankylosierende Spondylitis) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1311,

Auftrag: A21-165, Version 1.0, Stand: 08.03.2022:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5332/2021-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tofacitinib\\_D-764.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5332/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib_D-764.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2021-12-15-D-764:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/771/>

## **Inhaltsverzeichnis**

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte .....	5
Fragestellungen der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT).....	5
Bewertung der AkdÄ.....	6
Informationsbeschaffung und Studienpool .....	6
Bewertung der AkdÄ.....	6
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Bewertung der AkdÄ.....	7
Fazit.....	7
Literaturverzeichnis .....	7

## **TEIL 1: Allgemeine Aspekte**

### **Arzneimittel**

Tofacitinib ist ein selektiver Inhibitor der Januskinasen(JAK)-Familie. Es hemmt in Enzym-Assays die JAK1, 2 und 3 sowie in geringerem Maße die Tyrosinkinase (TyK) 2. In menschlichen Zellen hemmt Tofacitinib bevorzugt die Signalübertragung durch heterodimere Zytokinrezeptoren, die mit JAK3 und/oder JAK1 assoziieren, mit funktioneller Selektivität gegenüber Zytokinrezeptoren, deren Signalübertragung über JAK2-Dimere erfolgt. Die Hemmung von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib dämpft die Signalübertragung von Interleukinen (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21) und von Typ-I- und Typ-II-Interferonen, was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 74 %, die Halbwertszeit ca. drei Stunden. Der Metabolismus von Tofacitinib erfolgt hauptsächlich über CYP3A4, mit geringfügiger Beteiligung von CYP2C19. Es wird zu etwa 70 % über hepatische Metabolisierung und zu 30 % unverändert über die Nieren ausgeschieden (1).

Tofacitinib war bisher für die Anwendungsgebiete rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis und Colitis ulcerosa zugelassen.

Im November 2021 erhielt Tofacitinib die Zulassung zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (2).

Die Indikationserweiterung ist Gegenstand des aktuellen Verfahrens der Nutzenbewertung.

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellungen der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT)

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 5]

**Tabelle 1:** Fragestellung der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis <sup>b</sup>		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
2	Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Auch bezeichnet als aktive röntgenologische axiale Spondyloarthritis.</p> <p>bDMARD: biologisches Antirheumatikum; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Die deutsche S3-Leitlinie „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“ (3) unterscheidet zur pharmakologischen Therapie:

1. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR),
  2. Biologika (biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs)),
  3. chemisch-synthetische Disease-modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs).
- NSAR werden als Basis der Therapie beschrieben, auch für die Langzeittherapie
  - Biologika sollen bei persistierend hoher entzündlicher Krankheitsaktivität und unzureichendem Ansprechen auf eine NSAR-Therapie oder Unverträglichkeit von NSAR eingesetzt werden.
  - Unter den Biologika werden als Tumornekrosefaktor(TNF)- $\alpha$ -Inhibitoren Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab genannt. Ein Ranking für die Auswahl unter den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren erfolgt nicht. Die Effektivität der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren wird von der Leitlinie als vergleichbar eingestuft.
  - Als Interleukin-17-Inhibitor wird lediglich Secukinumab genannt. Die Wahl zwischen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und dem Interleukin-17-Inhibitor Secukinumab soll individuell erfolgen, da es Belege für Unterschiede bez. Effektivität und Verträglichkeit global nicht gibt.

- Andere bDMARDs sind untersucht (z. B. Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, Sari-lumab), aber nicht effektiv.
- Bei primärem oder sekundärem Wirkverlust eines bDMARDs wird ein Wechsel auf ein anderes empfohlen. Die Datenlage ist hierfür begrenzt, das Therapieansprechen ist dann in der Regel schlechter.
- csDMARDs kommen nur ein begrenzter therapeutischer Stellenwert bei der AS zu, und wenn, dann Sulfasalazin und Methotrexat (MTX). Sulfasalazin und MTX werden vorwiegend als Option bei peripheren Manifestationen im Rahmen einer AS gesehen.
- Ausreichende Evidenz für die Kombination der bDMARDs mit einem csDMARD liegt nicht vor.

Die aktuellen Empfehlungen des American College of Rheumatology (ACR) sind vergleichbar (4), hier werden aber auch der Interleukin-17-Inhibitor Ixekizumab sowie Tofacitinib genannt. Den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren wird der Vorzug vor den Interleukin-17-Inhibitoren und Tofacitinib (längere Erfahrungen) gegeben sowie den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und den Interleukin-17-Inhibitoren der Vorzug vor Tofacitinib. Bei Wirkverlust eines TNF- $\alpha$ -Inhibitors soll vorzugsweise auf einen Interleukin-17-Inhibitor gewechselt werden.

### **Bewertung der AkdÄ**

Die vom G-BA festgelegte ZVT erscheint nachvollziehbar und gut begründet.

### **Informationsbeschaffung und Studienpool**

Für Tofacitinib bei AS ergibt die Literaturrecherche in der Indikation AS zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) (5;6) über 12 bzw. 16 Wochen, die beide placebo-kontrolliert, aber zu kurz für die frühe Nutzenbewertung sind, für die eine Mindestdauer von 24 Wochen erforderlich ist. Randomisierte Vergleichsstudien mit der ZVT werden weder vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegt noch sind sie in der Literatur zu finden. Zudem eignen sich die beiden genannten RCT wegen der zu kurzen Beobachtungsdauer auch nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich.

### **Bewertung der AkdÄ**

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Tofacitinib bei AS liegen in Übereinstimmung mit dem pU und dem IQWiG keine verwertbaren Studien zum Vergleich von Tofacitinib mit der ZVT vor. Dies gilt für beide Fragestellungen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 5–6]

Zudem zeigen Daten aus einer klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ein höheres Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht melanozytärem Hautkrebs [NMSC]) unter der Behandlung mit Tofacitinib im Vergleich zu Patienten, die mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor behandelt wurden (7;8). Des Weiteren wurde bei Patienten unter einer Behandlung mit Tofacitinib ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für schwerwiegende venöse thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolien (davon einige mit tödlichem Ausgang) und tiefe Venenthrombosen beobachtet. Patienten über 65 Jahre haben ein

zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen im Vergleich zu jüngeren Patienten (9).

## Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

### **Bewertung der AkdÄ**

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur ZVT bei Erwachsenen mit AS keine Daten vorliegen, ist übereinstimmend mit dem IQWiG für beide Fragestellungen ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der ZVT jeweils nicht belegt.

### **Fazit**

Die AkdÄ sieht für Tofacitinib für beide Fragestellungen – Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, sowie Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt – einen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT als **nicht belegt** an.

## Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Xeljanz® 5mg/10 mg Filmtabletten". Stand: November 2021.
2. Europäische Kommission: Verzeichnis der Beschlüsse der Europäischen Union über die Zulassung von Arzneimitteln vom 1. November 2021 bis 30. November 2021: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2021:527:FULL&from=EN> (letzter Zugriff: 4. April 2022). Amtsblatt der Europäischen Union 2021; 64: C 527/01.
3. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) (Hrsg.): Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-003I\\_S3\\_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003I_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf) (letzter Zugriff: 4. April 2022). AWMF-Register-Nummer: 060/003. Langversion, AWMF-Registernummer: 060/003, Stand: 2019.
4. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS et al.: 2019 Update of the american college of rheumatology/spondylitis association of america/spondyloarthritis research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71: 1285-1299.
5. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H et al.: Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1004-1013.
6. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC et al.: Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1340-1347.
7. Pfizer Pharma GmbH: Xeljanz® (Tofacitinib): Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-xeljanz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-xeljanz.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 4. April 2022). Rote Hand Brief vom 24. März 2021.
8. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR et al.: Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022; 386: 316-326.
9. Pfizer Pharma GmbH: Xeljanz® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-xeljanz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-xeljanz.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 4. April 2022). Rote Hand Brief vom 20. März 2020.