

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	21. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Colitis ulcerosa, Nr. 683, A18-52, Version 1.0, Stand: 28.11.2018)
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Colitis ulcerosa (CU) ist eine Erkrankung des Dickdarms, die typischerweise unmittelbar am Analkanal beginnt und sich nach oral bis in das terminale Ileum ausdehnen kann. Bei etwa 20–30 % der Patienten ist der gesamte Dickdarm befallen (1). Die Erkrankung beginnt meist im jüngeren Alter zwischen 16 und 30 Jahren, kann sich jedoch in jedem Lebensalter manifestieren und besteht lebenslang. In Deutschland sind aktuell etwa 150.000 Menschen an CU erkrankt, jährlich gibt es 3–3,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (2).</p> <p>Die Erkrankung verläuft schubweise mit großen Unterschieden in der Erkrankungsaktivität auch im intraindividuellen Langzeitverlauf. Neben der Erkrankungsaktivität kann sich auch das Manifestationsmuster im Verlauf der Erkrankung ändern. Etwa die Hälfte der Erkrankungen verlaufen aktiv mit anhaltender Aktivität oder mit immer wiederkehrenden Erkrankungsschüben. Vor der Einführung der Kortisontherapie in den 1950er Jahren hatte die CU eine Mortalität von über 50 % innerhalb der ersten Erkrankungsjahre (3). Unter der heutigen Therapie unterscheidet sich das gesamte Überleben nicht von dem der Allgemeinbevölkerung, obwohl Patienten mit CU mit langjährig aktiver Erkrankung und ausgedehntem Dickdarmbefall ein signifikant erhöhtes Kolonkarzinomrisiko tragen und die immunsuppressive Therapie das Risiko bösartiger Erkrankungen steigern kann (1). Die Schwere der Erkrankung bis hin zum toxischen Megakolon als akute Notfallindikation sowie auch die Ausbildung höhergradiger neoplastischer Veränderungen bei längerfristig unzureichend kontrollierter entzündlicher Aktivität erfordern bei einem Teil der Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>CU eine Kolektomie (idealerweise verbunden mit einem ileoanalen Pouch).</p> <p>Die aktuellen nationalen und internationalen CU-Leitlinien definieren erstens das rasche Erreichen einer klinischen Remission und zweitens die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission als primäre Therapieziele (2;4). Die Auswahl der Therapie erfolgt unter Berücksichtigung der Symptomintensität, des endoskopischen Befallsmusters, des Krankheitsverlaufs, des Ansprechens auf die vorangehende Therapie sowie der extraintestinalen Manifestationen und Begleiterkrankungen (2).</p> <p>Trotz der im Hinblick auf das Überleben erreichten Therapiefortschritte stehen in der Patientengruppe mit aktiver mittelschwerer und schwerer Erkrankung auch heute noch nicht für alle Patienten wirksame medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung. So zeigt sich bei zwei Drittel der Patienten unter der Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten innerhalb von zwei Jahren nach initialem Ansprechen ein sekundäres Therapieversagen, das Dosisintensivierung oder Therapiewechsel erfordert (5) und bei einem Teil der Patienten zu inadäquat langer Therapie mit Kortikosteroiden führt.</p> <p>Der darmselektive Integrin-Antagonist Vedolizumab ist zugelassen für die mittelschwere bis schwere aktive CU mit unzureichendem Ansprechen auf bzw. Unverträglichkeit von konventioneller Therapie oder TNF-alpha-Antagonisten. In der aktuellen deutschen Leitlinie von 2018 wird er in dieser Situation zur Remissionserhaltung, nicht jedoch zur Remissionsinduktion empfohlen; zur Remissionsinduktion empfiehlt die Leitlinie einen Off-Label-Use von Calcineurininhibitoren (2). Die europäische Leitlinie 2017 gibt für i.v.-Kortison-refraktäre Patienten die gleiche Empfehlung (4).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tofacitinib (Xeljanz®) wurde im März 2017 zur Behandlung der rheumatoïden Arthritis zugelassen (6). Im Mai 2018 erfolgte die Indikationserweiterung zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis und im August 2018 zur Behandlung von CU (7;8). Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese Therapien nicht vertragen haben (9).</p> <p>Tofacitinib ist ein selektiver Inhibitor der Janus-Kinasen (JAK), der peroral verabreicht wird. In vitro hemmt Tofacitinib die JAK1, JAK2, JAK3 sowie in geringerem Maße die Tyrosinkinase 2 (TyK2). In menschlichen Zellen hemmt es bevorzugt die Signalübertragung durch heterodimere Zytokin-Rezeptoren, die mit JAK3 und/oder JAK1 assoziieren. Diese Hemmung 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 und moduliert dadurch die immunologische und inflammatorische Antwort (9).</p> <p>Die Resorption von Tofacitinib erfolgt schnell, Maximalkonzentrationen im Plasma werden innerhalb von 30 Minuten bis zu einer Stunde erreicht. Die Halbwertszeit beträgt etwa drei Stunden, Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb von 24–48 Stunden erreicht, der Anstieg der systemischen Exposition ist proportional zur Dosis. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 74 %. Tofacitinib wird zu etwa 70 % hepatisch metabolisiert – hauptsächlich über CYP3A4, geringfügig über CYP2C19 – und zu 30 % unverändert renal ausgeschieden (9).</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt in der Indikation CU.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 5; Dossier pU, Modul 4B S. 13–14</p>	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Aus der Zulassung von Tofacitinib bei CU ergeben sich zwei Patientenpopulationen, die bei der Nutzenbewertung zu unterscheiden sind. Die Fragestellungen sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib</p> <table border="1" data-bbox="331 644 1205 1123"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 644 465 711">Frage- stellung</th> <th data-bbox="465 644 882 711">Indikation</th> <th data-bbox="882 644 1205 711">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 711 465 890">1</td> <td data-bbox="465 711 882 890">Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt</td> <td data-bbox="882 711 1205 890">TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 890 465 1123">2</td> <td data-bbox="465 890 882 1123">Patienten, die auf ein Biologikum wie einen TNF-alpha-Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen</td> <td data-bbox="882 890 1205 1123">TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. TNF-alpha: Tumornekrosefaktor-alpha</p>	Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt	TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)	2	Patienten, die auf ein Biologikum wie einen TNF-alpha-Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)	
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt	TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)									
2	Patienten, die auf ein Biologikum wie einen TNF-alpha-Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)									
<p>Dossier pU, Modul 4B S. 14; IQWiG Dossier-</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA legte die ZVT wie folgt fest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. für Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei 										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung S. 5, 8	<p>denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt: ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n);</p> <p>2. für Patienten, die auf ein Biologikum wie einen TNF-alpha-Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen: ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder der Integrin-Inhibitor Vedolizumab unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die ZVT erscheint aus Sicht der AkdÄ zutreffend.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wäre es sinnvoll, diejenigen Patienten getrennt zu betrachten, die weder auf konventionelle Therapie noch auf einen TNF-alpha-Antagonisten, noch auf Integrin-Inhibitor ansprechen.</p>	
Dossier pU, Modul 4B S. 29–31; IQWiG Dossier- bewertung S. 10–11	<p><u>Vorgelegte Daten</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 eine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der ZVT vor. Der pU identifiziert insgesamt drei Phase-III-Studien sowie eine Phase-II-Studie mit Tofacitinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie <i>oder</i> ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben: OCTAVE INDUCTION1 (NCT01465763), OCTAVE</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4B S. 42–44; IQWiG Dossier- bewertung S. 10–11</p>	<p>INDUCTION2 (NCT01458951), OCTAVE SUSTAIN (NCT01458574) und Phase-II-Studie (NCT00787202).</p> <p>Drei dieser Studien – OCTAVE INDUCTION1, OCTAVE INDUCTION2 und die Phase-II-Studie – schließt der pU aus, da die Gesamtlaufzeit von acht Wochen die in den Ein-/Ausschlusskriterien geforderte Mindestlaufzeit von 20 Wochen nicht erfüllte. Die OCTAVE-SUSTAIN-Studie wurde vom pU ausgeschlossen, weil der Vergleich gegen Placebo erfolgte und somit keine geeignete Vergleichstherapie vorlag.</p> <p>Für einen indirekten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) werden die Studien OCTAVE INDUCTION1, OCTAVE INDUCTION2 und die Phase-II-Studie aufgrund der Studiendauer nicht herangezogen.</p> <p>Die Studie OCTAVE SUSTAIN schloss nach einer Re-Randomisierung Patienten ein, die in den beiden Induktionsstudien OCTAVE INDUCTION1 und OCTAVE INDUCTION2 auf unterschiedlichen Studienarmen – Tofacitinib 10 mg und Placebo – ein klinisches Ansprechen hatten (Responder). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 auf die Therapiearme (Tofacitinib 5 mg, Tofacitinib 10 mg und Placebo). Damit waren in allen drei Studienarmen in der Erhaltungsphase Patienten eingeschlossen, die zuvor Tofacitinib erhalten und darauf angesprochen hatten. Dies führte zu einer heterogenen Studienpopulation innerhalb des möglichen Brückenkomparators (Placebo-Arm), bestehend aus Tofacitinib-Respondern und Placebo-Respondern (10).</p> <p>Der pU führt an, dass ein solches Vorgehen vom G-BA für einen indirekten Vergleich als kritisch angesehen wird, da die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienpopulation innerhalb eines Studienarms nicht ausreichend ähnlich ist. Für diese Aussage bezieht sich der pU auf das Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zu Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU. Des Weiteren führt der pU an, dass auch ein indirekter Vergleich mit Studien mit einem der Studie OCTAVE SUSTAIN ähnlichen Design, also mit solchen, die Responder auf einen der als ZVT bestimmten Wirkstoffe untersuchen, nicht möglich sei. Es könne aufgrund des neuen Wirkprinzips von Tofacitinib nicht vorausgesetzt werden, dass Tofacitinib-Responder und Responder auf einen anderen der als ZVT bestimmten Wirkstoffe grundsätzlich vergleichbar sind.</p> <p>Aufgrund dessen verzichtet der pU auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs.</p>	
	<p><u>Bewertung der vorgelegten Evidenz</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ erscheint der Ausschluss der Studien OCTAVE INDUCTION1 und OCTAVE INDUCTION2 aufgrund der Behandlungsdauer von lediglich acht Wochen nicht adäquat, da das Erreichen einer Remission ein wichtiges therapeutisches Ziel ist, welches mit der gewählten Beobachtungszeit beurteilt werden kann. Es wird auf eine aktuelle Metaanalyse verwiesen, die darstellt, dass alle RCT mit Biologika bei CU in der Induktionstherapie die primären Endpunkte nach sechs bzw. acht Wochen evaluiert haben (11). Auch gibt es für den Einsatz des Wirkstoffs bei rheumatologischen Erkrankungen keine Hinweise darauf, dass es zwischen Woche 9 und Woche 20 zu einem relevanten Wirkungsverlust kommt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist es nicht nachvollziehbar, warum der pU einen indirekten Vergleich der Studie OCTAVE SUSTAIN mit Studien mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>z. B. TNF-alpha-Antagonisten oder Vedolizumab nicht durchführen kann. Aufgrund der vorgenommenen Stratifizierung müsste der pU in der Lage sein, eine Aufgliederung der Patientenpopulationen vorzunehmen und die Daten zu Tofacitinib-Respondern und Placebo-Respondern getrennt auszuwerten. Indirekte Vergleiche zwischen den hier zu bewertenden Behandlungsoptionen sind publiziert (12).</p> <p>Bonovas et al. verglichen in einer Metaanalyse die Wirksamkeit und die Sicherheit von Tofacitinib und Biologika (Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Vedolizumab) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU, die zuvor nicht mit TNF-alpha-Antagonisten behandelt worden waren. Eingeschlossen wurden 15 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien (n = 3130) zur Induktionstherapie: Alle Wirkstoffe waren Placebo überlegen. Die indirekten Behandlungsvergleiche zeigten, dass Infliximab bezüglich des klinischen Ansprechens Adalimumab (Odds Ratio [OR] 2,01; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,36–2,98) und Golimumab (OR 1,67; 95 % CI 1,08–2,59) überlegen war. Infliximab war beiden Wirkstoffen auch bezüglich der Mukosaheilung überlegen (vs. Adalimumab: OR 1,87; 95 % CI 1,26–2,79; vs. Golimumab: OR 1,75; 95 % CI 1,13–2,73) sowie Adalimumab bezüglich der klinischen Remission überlegen (OR 2,10; 95 % CI 1,21–3,64). Keiner der indirekten Vergleiche zwischen Tofacitinib und Biologika zeigte statistisch signifikante Unterschiede. Für die Erhaltungstherapie wurden neun Studien (n = 1776) eingeschlossen, die zeigten, dass alle Wirkstoffe besser wirksam als Placebo waren. Die Evaluation der Sicherheit ergab keine erhöhten Nebenwirkungsraten für die bewerteten Wirkstoffe mit Ausnahme von Infliximab, Vedolizumab könnte sogar einen Vorteil durch geringere Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen haben (12).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trigo-Vicente et al. schlossen in einer Metaanalyse 14 Studien an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU ein, die als Erstlinien-Therapie ein Biologikum (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab oder Etrolizumab) oder Tofacitinib oder Ozanimod bekamen. In der Induktionstherapie war Infliximab allen anderen Wirkstoffen überlegen bezüglich der Induktion des klinischen Ansprechens und der Remission, während Ozanimod sich überlegen bezüglich der Induktion der Mukosaheilung zeigte. Tofacitinib zeigte die höchste Erhaltungsrate bezüglich klinischer Remission. Das Sicherheitsprofil aller Wirkstoffe war bezüglich schwerer Nebenwirkungen vergleichbar, unter Vedolizumab und Tofacitinib zeigten sich die höchsten Raten bezüglich Infektionen (11).</p>	
	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Tofacitinib zeigte in den Zulassungsstudien eine signifikant bessere Wirksamkeit zur Induktion einer Remission als Placebo bei mäßiger/schwerer aktiver CU unter stabiler Therapie mit Mesalazin und/oder Steroiden.</p> <p>Primärer Endpunkt in den Studien OCTAVE INDUCTION1 und OCTAVE INDUCTION2 war der Anteil an Patienten mit klinischer Remission in Woche 8, definiert als Gesamt-Mayo-Score ≤ 2 ohne einzelnen Subscore > 1 und mit einem rektalen Blutungs-Subscore von 0. Sekundäre Endpunkte waren u. a. der Anteil der Patienten mit einer Mukosaheilung und mit einer Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds in Woche 8, definiert als endoskopischer Subscore von 0 oder 1. In diesen Endpunkten zeigten sich in beiden</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien statistisch signifikante Unterschiede <i>zugunsten</i> von Tofacitinib.</p> <p>Auch in der Erhaltungstherapie (OCTAVE-SUSTAIN-Studie) zeigte Tofacitinib eine statistisch signifikant bessere Wirksamkeit als Placebo bei mäßiger/schwerer CU. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten in Remission in Woche 52. Sekundäre Endpunkte waren u. a. der Anteil an Patienten mit Mukosaheilung, mit Verbesserung des endoskopischen Erscheinungsbilds in Woche 52 und mit anhaltender kortikosteroidfreier Remission in Woche 24 und in Woche 52. In diesen Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede <i>zugunsten</i> von Tofacitinib (in beiden getesteten Dosierungen). Die Ergebnisse der OCTAVE-SUSTAIN-Studie sind aus Sicht der AkdÄ klinisch relevant, insbesondere weil 50 % der initial eingeschlossenen Patienten TNF-alpha-Versager waren. Patientenrelevant ist zudem – insbesondere für bislang refraktäre Fälle –, dass erstmalig ein Therapeutikum mit neuem Wirkansatz vorliegt.</p> <p>Der Effekt von Tofacitinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in allen drei Phase-III-Studien erhoben: Scores und Änderung zum Ausgangswert anhand der Euro Quality of Life Questionnaire/Visual Analog Scale (EQ-5D/VAS) sowie anhand von vier Domänen des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-UC). Auch in diesen Endpunkten wurden eine (z. T. statistisch signifikante) Verbesserung <i>zugunsten</i> von Tofacitinib berichtet (8;10).</p> <p>Damit zeigt Tofacitinib einen signifikanten, wenn auch begrenzten therapeutischen Effekt bei Patienten, die auf konventionelle Therapie und/oder TNF-alpha-Antagonisten nicht angesprochen haben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In einem indirekten Vergleich zeigte sich Tofacitinib als den TNF-alpha-Antagonisten bezüglich der Induktionstherapie mindestens vergleichbar bei Patienten mit CU, die nicht mit Biologika vorbehandelt waren (12).</p> <p>Ein möglicher Vorteil von Tofacitinib im Vergleich zu den TNF-alpha-Antagonisten und Vedolizumab sind seine perorale Verabreichung und kurze Halbwertszeit. Auch entfällt bei einer oralen Gabe die Überwachungspflicht bei der Applikation wegen möglicher allergischer Reaktionen. Des Weiteren weist Tofacitinib einen schnellen Wirkungseintritt auf, der möglicherweise klinisch in der schweren, akuten CU relevant sein könnte (13).</p>	
	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Tofacitinib ist ein unspezifischer JAK-Hemmer. Die Langzeiteffekte einer solchen Therapie z. B. auf Zellproliferation sind bisher bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen nicht ausreichend aufgeklärt.</p> <p>Bei JAK-Hemmern gehören Infektionen zu den häufigsten Nebenwirkungen. Infektionen traten in den o. g. OCTAVE-Studien numerisch häufiger unter Tofacitinib (beide Dosierungen) als unter Placebo auf. Auch Herpes-zoster-Infektionen traten unter Tofacitinib häufiger als unter Placebo auf, waren aber nicht schwerwiegend (10;14).</p> <p>In den Studien OCTAVE INDUCTION1 und -2 war der Anteil der Patienten mit Infektionen jeglichen Schweregrades im Tofacitinib-Arm (10 mg; 23,3 % bzw. 18,2 %) höher als im Placebo-Arm (15,6 % bzw. 15,2 %). In der OCTAVE-SUSTAIN-Studie traten Infektionen bei</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>35,9 % der Patienten im Tofacitinib-Arm mit 5 mg, 39,8 % im Tofacitinib-Arm mit 10 mg und 24,2 % im Placebo-Arm auf. Schwerwiegende Infektionen traten in den Studien SUSTAIN INDUCTION1 und -2 nur unter Tofacitinib (1,3 % bzw. 0,2 %) auf: Analabszess, Cellulitis, <i>Clostridium-difficile</i>-Infektion, Otitis externa, Pneumonie, Furunkel und febrile Infektion. In der OCTAVE-SUSTAIN-Studie traten schwerwiegende Infektionen bei zwei Patienten (1,0 %) im 5-mg-Tofacitinib-Arm, bei einem Patienten (0,5 %) im 10-mg-Tofacitinib-Arm und bei zwei Patienten (1,0 %) im Placebo-Arm auf: bakterielle Diarrhoe, Divertikulitis, Abszesse und Harnwegsinfektion.</p> <p>Herpes-zoster-Infektionen traten in den Studien OCTAVE INDUCTION1 und -2 nur unter Tofacitinib auf: drei (0,6 %) bzw. zwei (0,5 %) Patienten. In der OCTAVE-SUSTAIN hatten drei (1,5 %) Patienten unter 5 mg Tofacitinib, zehn (5,1 %) unter 10 mg Tofacitinib und ein (0,5 %) Patient unter Placebo eine Herpes-zoster-Infektion. Alle Herpes-zoster-Infektionen waren nicht schwerwiegend und führten nicht zu einem Therapieabbruch.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Tofacitinib weist eine erhöhte Rate an opportunistischen Infektionen wie z. B. Cytomegalievirus-Infektionen bei Patienten über 65 Jahren auf. Dies könnte v. a. in der frühen Behandlungsphase klinisch relevant sein.</p> <p>Weitere im Risk-Management-Plan zu Tofacitinib identifizierte Risiken sind Abnahme der Lymphozyten- und Neutrophilenzahl mit dem Risiko der Neutropenie, Lymphopenie und Anämie; eine Erhöhung der Lipidwerte und eine Hyperlipidämie sowie das Risiko für einen nichtmelanozytären Hautkrebs (8).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den drei o. g. OCTAVE-Studien trat bei fünf Patienten, die Tofacitinib erhielten, und bei einem, der Placebo erhielt, nichtmelanozytärer Hautkrebs auf. Bei fünf Patienten, die Tofacitinib erhielten, und bei keinem im Placebo-Arm, traten kardiovaskuläre Ereignisse auf. Im Vergleich zu Placebo war Tofacitinib mit erhöhten Lipidwerten assoziiert.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Primäre Ziele der medikamentösen Behandlung von CU sind das schnelle Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission. Aus Sicht der AkdÄ sollte eine optimale Therapie einer mittelschweren bis schweren aktiven CU innerhalb möglichst kurzer Zeit eine vollständige Remission der Krankheitsaktivität erzielen, hierbei möglichst wenig schwerwiegende Nebenwirkungen induzieren und darüber hinaus die Adhärenz der Patienten durch die Anwendungsmodalitäten fördern.</p> <p>Mit den derzeit verfügbaren Therapien gelingt es leider jedoch lediglich bei weniger als der Hälfte der Patienten, innerhalb eines Jahres eine stabile Remission der CU zu erreichen. Es besteht damit unzweifelhaft Bedarf an weiteren wirksamen Therapieoptionen bei Versagen der bisher etablierten Therapie.</p> <p>Zu Fragestellung 1</p> <p>Die Untersuchung von Tofacitinib gegen Placebo ist nicht geeignet, den Stellenwert von Tofacitinib für die Behandlung dieser Patienten zu klären. Eine Untersuchung von Patienten mit CU, die auf die konventionelle Therapie mit Kortikosteroiden nicht bzw. nicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausreichend angesprochen haben, in einem RCT gegen Placebo hält die AkdÄ in Anbetracht einer bewiesenermaßen wirksamen Therapieoption mit TNA-alpha-Antagonisten für ethisch problematisch. Eine RCT, die Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Antagonisten, insbesondere Infliximab, untersucht, ist für die Nutzenbewertung und als Voraussetzung, den Einsatz von Tofacitinib bei diesen Patienten ärztlich vertreten zu können erforderlich, fehlt aber derzeit. Aus Sicht der AkdÄ ist es des Weiteren unzureichend, pauschal zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten zu unterscheiden, da Patienten mit Nichtansprechen auf Kortikosteroide von Patienten mit Nichtansprechen auf Kortikosteroide und TNF-alpha-Antagonisten zu unterscheiden sind. Ein Zusatznutzen von Tofacitinib ist für diese Patienten damit nicht belegt.</p> <p>Zu Fragestellung 2</p> <p>Für die Beurteilung des Zusatznutzens in dieser Fragestellung ist eine RCT zwingend. Indirekte Evidenz ist vorhanden, reicht aber nicht aus, um Tofacitinib für Therapieversager auf Biologika zu empfehlen, da für diese Patienten Daten zum Wechsel auf einen anderen TNF-alpha-Antagonisten oder Integrin-Inhibitor vorliegen. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine dreiarmlige Studie geboten, die Patienten, die auf einen TNF-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, auf die folgenden Arme randomisiert: anderer TNF-alpha-Antagonist, Vedolizumab oder Tofacitinib. Zum Stellenwert von Tofacitinib bei Patienten, die auf eine Therapie mit Vedolizumab nicht angesprochen haben, gibt es keinerlei Daten, da solche Patienten nicht in den o. g. OCTAVE-Studien eingeschlossen waren. Ein Zusatznutzen von Tofacitinib ist damit auch bei diesen Patienten nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus ärztlicher Sicht ist es notwendig, dass neue und offensichtlich grundsätzlich wirksame Substanzen, zumal wenn sie mit Vorteilen der leichteren Anwendbarkeit verbunden sind, in RCT im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard untersucht werden und die Studiendaten detailliert und in einer Form veröffentlicht werden, dass der Arzt Nutzen und Risiken der Therapie für die unterschiedlichen Patientengruppen erkennen kann.</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Tofacitinib in den zur Diskussion stehenden Indikationen nicht belegt. Notwendige Studien, die der Arzt zwingend benötigt, um den Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu den für die jeweilige Situation zugelassenen Therapie zu beurteilen, fehlen und sollten nachgefordert werden.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses mit der Auflage zur Vorlage weiterer Daten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al.: Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohns Colitis 2017; 11: 649-670.
2. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS): S3-Leitlinie: Colitis ulcerosa: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009l_S3_Diagnostik_Therapie_Colitis_ulcerosa_2018-10.pdf (letzter Zugriff: 11. Dezember 2018). AWMF-Register-Nr. 021/009. Stand: Mai 2018.
3. Truelove SC, Witts LJ: Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. Br Med J 1959; 1: 387-394.

4. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al.: Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769-784.
5. Lindsay JO, Armuzzi A, Gisbert JP et al.: Indicators of suboptimal tumor necrosis factor antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 1086-1091.
6. European Medicines Agency (EMA): Xeljanz® - Tofacitinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/xeljanz-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 11. Dezember 2018). Procedure No. EMEA/H/C/004214/0000, EMA/CHMP/853224/2016. London, 26. Januar 2017.
7. European Medicines Agency (EMA): Xeljanz® - Tofacitinib: Summary of opinion (post authorisation): https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xeljanz_en.pdf (letzter Zugriff: 11. Dezember 2018). EMA/CHMP/244920/2018. London, 26. April 2018.
8. European Medicines Agency (EMA): Xeljanz® - Tofacitinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-x-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 11. Dezember 2018). Procedure No. EMEA/H/C/004214/X/0005/G, EMA/414633/2018. London, 31. Mai 2018.
9. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Xeljanz® 5mg/10 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2018.
10. Sandborn WJ, Su C, Panes J: Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017; 377: 496-497.
11. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, Garcia-Lopez S, Lopez-Del Val A: Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm* 2018; 40: 1411-1419.
12. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G et al.: Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 454-465.
13. Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE et al.: Efficacy of induction therapy with high-intensity tofacitinib in 4 patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018.
14. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S et al.: Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2258-2265.