

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Tofacitinib (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13):
Rheumatoide Arthritis, vorbehandelte Patienten,
Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Tofacitinib in der Fassung des Beschlusses vom 1. November 2018 (BAnz AT 10.12.2018 B4) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tofacitinib wie folgt ergänzt:**

Tofacitinib

Beschluss vom: 17. Februar 2022

In Kraft getreten am: 17. Februar 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. März 2017):

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

b2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

c1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib als Monotherapie) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

c2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-115), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine Daten vorgelegt.

a2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine Daten vorgelegt.

b1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine Daten vorgelegt.

b2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied		

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Es liegen keine relevanten Daten vor.

c1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine Daten vorgelegt.

c2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine Daten vorgelegt.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen (a1+a2)

ca. 2 500 – 10 200 Patientinnen und Patienten

b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen (b1+b2)

ca. 18 500 – 62 000 Patientinnen und Patienten

c) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen (c1+c2)

ca. 6 100 – 21 300 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xeljanz (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für

Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt oder Ärztin begonnen werden.

Mit Beginn der Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurden für die Anwendung von Tofacitinib in der Fachinformation unter 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen neu aufgenommen bzw. diese in Abstimmung mit der EMA aktualisiert. Diese sind bei der Anwendung von Tofacitinib zu berücksichtigen.

Anwendung bei Patienten über 65 Jahre

Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Schwerwiegende VTE-Ereignisse, einschließlich Lungenembolien (LE), einige davon mit tödlichem Verlauf, und tiefe Venenthrombosen (TVT) wurden bei Patienten beobachtet, die Tofacitinib einnahmen. In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde ein dosisabhängig erhöhtes VTE-Risiko unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). In einer exploratorischen Post-hoc-Analyse im Rahmen dieser Studie bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren wurden nachfolgende VTE häufiger bei mit Tofacitinib behandelten Patienten beobachtet, die nach 12-monatiger Behandlung D-Dimer-Werte vom 2-Fachen des oberen Normal-Grenzwerts oder mehr ($\geq 2 \times$ ULN, upper limit of normal) aufwiesen, als bei Patienten, die D-Dimer-Werte $< 2 \times$ ULN hatten. Bei mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten wurde dies nicht festgestellt. Die Interpretation des Ergebnisses ist durch die geringe Anzahl an VTE-Ereignissen und die begrenzte Verfügbarkeit von D-Dimer-Testergebnissen (Untersuchung nur bei Studienbeginn sowie in Monat 12 und am Ende der Studie) eingeschränkt. Bei Patienten ohne VTE während der Studie waren die mittleren D-Dimer-Werte in allen Behandlungsarmen in Monat 12 signifikant niedriger als bei Studienbeginn. D-Dimer-Werte $\geq 2 \times$ ULN in Monat 12 wurden jedoch bei etwa 30 % der Patienten ohne nachfolgende VTE-Ereignisse beobachtet, was als eingeschränkte Spezifität der D-Dimer-Untersuchung in der Studie zu werten ist. Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet und Dosierung mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib für die Erhaltungstherapie wird bei Patienten mit CU und bekannten VTE-Risikofaktoren nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). VTE-Risikofaktoren umfassen: frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Myokardinfarkt (in den vorhergehenden 3 Monaten), Herzinsuffizienz,

Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung, Krebserkrankung. Zusätzliche VTE-Risikofaktoren wie z. B. höheres Lebensalter, Übergewicht (BMI \geq 30), Diabetes, Hypertonie und Rauchen, sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Während der Behandlung mit Tofacitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden. Bei RA-Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte eine Untersuchung der D-Dimer-Werte nach etwa 12 Monaten Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn das Ergebnis des D-Dimer-Tests \geq 2 \times ULN beträgt, ist zu bestätigen, dass der klinische Nutzen die Risiken überwiegt, bevor eine Entscheidung über die Fortsetzung der Behandlung mit Tofacitinib getroffen wird. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet oder Dosierung abzusetzen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)

Bei Patienten unter Tofacitinib wurden schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) beobachtet.

In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten beobachtet. Bei Patienten über 65 Jahre, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

Tofacitinib kann die körpereigene Abwehr gegen Malignome beeinträchtigen. In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, ausgenommen NMSC, insbesondere Lungenkarzinom und Lymphom, beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Lungenkarzinome und Lymphome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden auch in anderen klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet. Andere Malignome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Brustkrebs, Melanom, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Bei Patienten über 65 Jahre, Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandeltes, nicht-melanozytäres Hautkrebs) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	<u>12 747,60 €</u>
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1:	
Leflunomid	602,29 € - 939,95 €
Sulfasalazin	346,17 € - 519,25 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2022)

a2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
Methotrexat	52,40 € - 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	<u>12 799,99 € - 12 877,57 €</u>
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1 a2:	
Methotrexat	52,40 € - 129,97 €
Leflunomid	602,29 € - 939,95 €
Sulfasalazin	346,17 € - 519,25 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2022)

b1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 673,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1:	
Adalimumab	11 435,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 541,81 €
Baricitinib	14 329,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 435,56 €
Certolizumab Pegol	11 435,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 541,81 €
Etanercept	11 413,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 519,90 €
Sarilumab	17 300,34 €
Tocilizumab	22 545,54 €
Upadacitinib	15 057,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 163,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 1. Februar 2022)

b2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
Methotrexat	52,40 € - 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 725,55 € - 12 803,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2:	
Abatacept	19 024,53 €
Methotrexat	52,40 € - 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 183,33 € - 19 260,90 €
Adalimumab	11 435,41 €
Methotrexat	52,40 € - 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Gesamt	11 594,21 € - 11 671,78 €
Baricitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14 329,16 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 14 487,95 € - 14 565,53 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 435,41 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 11 594,21 € - 11 671,78 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 413,50 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 11 572,30 € - 11 649,87 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	10 416,60 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 10 575,40 € - 10 652,97 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12 513,85 € - 25 027,70 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 12 672,65 € - 25 264,08 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17 300,34 € 52,40 € - 129,97 € 17 352,74 € - 17 430,31 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22 545,54 € 52,40 € - 129,97 € 22 597,94 € - 22 675,51 €
Upadacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15 057,14 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 15 215,94 € - 15 293,51 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

c1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	12 566,75 € 106,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Gesamt	12 673,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c1:	
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 435,41 € 106,40 € 11 541,81 €
Baricitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14 329,16 € 106,40 € 14 435,56 €
Certolizumab Pegol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 435,41 € 106,40 € 11 541,81 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 413,50 € 106,40 € 11 519,90 €
Sarilumab	17 300,34 €
Tocilizumab	22 545,54 €
Upadacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15 057,14 € 106,40 € 15 163,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

c2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12 566,75 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 12 725,55 € - 12 803,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c2:	
Abatacept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19 024,53 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 19 183,33 € - 19 260,90 €
Adalimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 435,41 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 11 594,21 € - 11 671,78 €
Baricitinib Methotrexat	14 329,16 € 52,40 € - 129,97 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	106,40 € 14 487,95 € - 14 565,53 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 435,41 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 11 594,21 € - 11 671,78 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 413,50 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 11 572,30 € - 11 649,87 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	10 416,60 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 10 575,40 € - 10 652,97 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12 513,85 € - 25 027,70 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 12 672,65 € - 25 264,08 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17 300,34 € 52,40 € - 129,97 € 17 352,74 € - 17 430,31 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22 545,54 € 52,40 € - 129,97 € 22 597,94 € - 22 675,51 €
Upadacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15 057,14 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 15 215,94 € - 15 293,51 €
Rituximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	5 645,80 € - 11 291,60 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 5 804,60 € - 11 527,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2:				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c2:				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 - 4	142 - 284,00 €
Infliximab			6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken