

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tofacitinib (Xeljanz) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	5
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	11
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	16
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	17
2.4	Therapiekosten.....	19
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	30
4.	Verfahrensablauf.....	30

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Tofacitinib (Xeljanz) wurde erstmals am 1. Mai 2017 in den Verkehr gebracht. Mit Beschluss vom 18. März 2021 hat der G-BA auf Antrag seiner Mitglieder eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Tofacitinib veranlasst. Die erneute Nutzenbewertung wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse unter Einbeziehung der Studie A3921133 (ORAL SURVEILLANCE; NCT-Nummer NCT02092467) veranlasst.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Tofacitinib ist der 1. September 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 31. August 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung (Patientenzahlen) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tofacitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tofacitinib (Xeljanz) gemäß Fachinformation

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 17.02.2022):

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.

Relevante Patientenpopulation

Nach einer Überprüfung des Sicherheitsprofils von Tofacitinib im Rahmen des PRAC-Verfahrens der EMA sollte Tofacitinib - angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahre sowie aufgrund schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) - u.a. bei Erwachsenen über 65 Jahren, bei ehemaligen Raucherinnen und Rauchern, bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Risikofaktoren sowie mit anderen Risikofaktoren für Malignome nur zur Anwendung kommen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. In diesem Zusammenhang wird auch auf die Fachinformation von Tofacitinib² unter 4.4 verwiesen. Insgesamt ergibt sich somit für die Neubewertung von Tofacitinib aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse eine gegenüber der Erstbewertung abweichende, bewertungsrelevante Patientenpopulation, die sich insbesondere hinsichtlich ihres Alters, ihres Raucherstatus, dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie von Risikofaktoren für Malignome von der formal zugelassenen Population Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA), die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, unterscheidet.

Konkret sieht die Fachinformation von Tofacitinib² für Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis nachfolgende relevante Einschränkungen unter 4.4 vor:

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)

[...] Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet und Dosierung mit Vorsicht angewendet werden. [...] 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 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.

² FI Xeljanz: Tofacitinib 5 mg/10 mg Filmtabletten Stand 11/2021 sowie 11 mg Retardtabletten Stand 09/2021.

Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

[...] 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.

Vor diesem Hintergrund wird es für die Neubewertung von Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis als angemessen erachtet, die Patientenpopulation des Beschlusses ebenfalls diesbezüglich zu spezifizieren und die Neubewertung innerhalb der Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, darüber hinaus auf Patienten einzuschränken, die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren³ 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

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

- 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 für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

- 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; ggf. als Monotherapie

³ 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

unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

- 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

- 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; 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.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis steht eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Verfügung. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:

- Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAIDs/NSAR), wobei diese rein symptomatisch zum Einsatz kommen
- Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide), z. B. Prednisolon, Methylprednisolon
- Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Basistherapeutika“, cDMARDs), z.B. MTX, Leflunomid, Sulfasalazin
- Weitere Wirkstoffe: D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin
- Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Biologika“, bDMARDs): TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab), Abatacept, Anakinra, Rituximab, Tocilizumab, Sarilumab. Anzumerken ist, dass Abatacept, Golimumab und Infliximab nur in Kombination mit MTX zugelassen sind.
- zielgerichtete synthetische DMARDs („tsDMARDs“): die JAK-Inhibitoren Baricitinib, Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib

Einige Wirkstoffe werden gemäß Zulassung nur bei schweren Formen der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, z.B. Rituximab, Ciclosporin oder Azathioprin. Diese Wirkstoffe kommen somit nur für einen Teil der Patienten in Frage und stellen keine zweckmäßige Vergleichstherapie für einen Großteil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation dar.

zu 2.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3.

Es liegen vier Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis vor, für Baricitinib vom 21. September 2017, für Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 bzw. vom 1. November 2018, für Sarilumab vom 15. Februar 2018 sowie für Upadacitinib vom 16. Juli 2020. Des Weiteren liegt ein Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28. Juni 2013 über eine vergleichende Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis zu den Wirkstoffen Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra und Tocilizumab vor. Des Weiteren liegt ein Abschlussbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 23. Juli 2019 über biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis vor. Darüber hinaus sind die Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln für den Wirkstoff Leflunomid zu berücksichtigen.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen

Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Maßgeblich für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind das zugelassene Anwendungsgebiet und die dadurch beschriebene Zulassungspopulation des zu bewertenden Arzneimittels.

Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren³ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben,
- b) Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist sowie
- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.

Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen.

Zu a)

In der Zweitlinientherapie (Patientengruppe a) werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren³ unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die aktuelle Leitlinie der European League Against Rheumatism⁴ (EULAR) wie auch die S2-e Leitlinie der DGRh aus 2018⁵ den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie. Parenterales Gold hat in dieser Behandlungssituation gegenüber den vorhandenen Alternativen keinen relevanten Stellenwert. So findet parenterales Gold weder in den aktuellen Leitlinien Erwähnung, noch ist parenterales Gold derzeit auf dem deutschen Markt verfügbar. Auch D-Penicillamin wird in den aktuellen Leitlinien weder erwähnt, noch empfohlen. Darüber hinaus spielen weitere Wirkstoffe wie Ciclosporin sowie Azathioprin in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit

⁴ Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2020 Jun;79(6):685-699.

⁵ Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten; S2e-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018.

einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird.

Zu b)

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums bzw. tsDMARDs empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientengruppen als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz eines bDMARD bzw. tsDMARD in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe wird als gerechtfertigt angesehen, da das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen. Somit sind von der Patientengruppe der Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Patientengruppe b), sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren³, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

Der Einsatz des Interleukin(IL)-1-Rezeptorantagonisten Anakinra wird aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts aus 2019 nicht empfohlen. Mittel der Wahl sind nach Versagen klassischer DMARDs sowohl in den Empfehlungen der EULAR⁴, als auch in weiteren eingeschlossenen Leitlinien (darunter u.a. die S2-e Leitlinie der DGRh aus 2018⁵) bDMARDs oder tsDMARDs, darunter TNF-alpha-Inhibitoren in Kombination mit MTX, das CTLA-4-Analogon Abatacept, die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab, die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib.

Die auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts zu bDMARDs aus dem Jahr 2013 bis dato gesehene Nachrangigkeit des TNF- α -Inhibitors Infliximab gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse aufgrund eines erhöhten Nebenwirkungsprofils wird auf Basis der aktuellen, aggregierten Evidenz nicht länger gesehen. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass auch in den aktuellen Leitlinien^{4,5} innerhalb der Klasse der bDMARDs keine Empfehlungen abgeleitet werden, die eine Vor- oder Nachrangigkeit einzelner Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt begründen würden, wird Infliximab als weiterer TNF- α -Inhibitor in die zweckmäßige Vergleichstherapie mit aufgenommen.

Somit kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in der Gesamtschau als zweckmäßige Vergleichstherapie neben den TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab) gleichermaßen weitere bDMARDs bzw. tsDMARDs geeignet sind, darunter Abatacept, die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab sowie die JAK-Inhibitoren Baricitinib, Tofacitinib und Upadacitinib - jeweils in Kombination mit MTX.

Demzufolge werden für Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (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 oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX (ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)] als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. bDMARDs bzw. tsDMARDs sollten grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und bei bDMARDs die Bildung von neutralisierenden „Anti-Drug-Antibodies“ reduziert ist. Nur für Patienten, die MTX nicht vertragen oder die eine MTX-Kontraindikation haben, kommt eine Monotherapie mit einem bDMARD bzw. tsDMARD als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Die Datenlage zur Monotherapie mit dem anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab bei MTX-Unverträglichkeit wird auch in Anbetracht des Sicherheitsprofils von Tocilizumab aktuell nicht als ausreichend bewertet, um die ebenfalls in Monotherapie zugelassenen TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Certolizumab pegol bzw. tsDMARDs Baricitinib oder Tofacitinib oder Upadacitinib bzw. das bDMARD Sarilumab in dieser Situation (Patientenpopulation b1) als weniger zweckmäßige Alternativen zu betrachten, sodass auch in diesem Fall alle zugelassenen bDMARD bzw. tsDMARD als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. Abatacept, Golimumab und Infliximab sind nur in Kombination mit MTX zugelassen.

Zu c)

Für die Therapiesituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ sind (nach Versagen einer TNF- α -Inhibitor-Therapie) explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF- α -Inhibitoren ein Einsatz dieser auch nach Versagen einer vorangegangenen TNF- α -Inhibitor-Therapie (in einer „späteren Therapielinie“) nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Somit sind in der Therapiesituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ sowohl diverse TNF-alpha-Inhibitoren, das CTLA-4-Analogon Abatacept, IL-Inhibitoren, JAK-Inhibitoren sowie für die schwere rheumatoide Arthritis auch Rituximab zugelassen.

Seit Zulassung der TNF- α -Inhibitoren, der IL-Inhibitoren sowie der JAK-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen eines ersten bDMARD bzw. tsDMARD festgestellt werden. Die aggregierte Evidenz ist gegenüber der Therapiesituation in Patientengruppe b insgesamt eingeschränkter, jedoch liegen einige Empfehlungen aus deutschen⁵ und europäischen⁴ Leitlinien sowie Ergebnisse aus frühen Nutzenbewertungen nach §35a SGB V zu dieser Behandlungssituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ vor. So ist in der Gesamtschau in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe sowohl der Wechsel auf einen TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab), als auch auf eine Therapie mit einem von der TNF- α -Inhibition abweichendem Wirkprinzip (CTLA-4-Analogon, IL-6-Inhibitor oder JAK-Inhibitor), jeweils in Kombination mit MTX, als zweckmäßig anzusehen. Auch Rituximab ist für Patienten mit einer

schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet und zweckmäßig. Für Anakinra wird auf die Ausführungen unter Patientenpopulation b verwiesen.

Analog zur Patientengruppe b gilt auch hier, dass entsprechend der Handlungsempfehlungen von Fachgesellschaften bDMARDs bzw. tsDMARDs grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden sollten, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und bei bDMARDs die Bildung von neutralisierenden „Anti-Drug-Antibodies“ reduziert ist. Nur für Patienten, die MTX nicht vertragen oder die eine MTX-Kontraindikation haben, kommt eine Monotherapie mit einem bDMARD bzw. tsDMARD in Frage.

Zusammenfassend ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, in Abhängigkeit von der Vortherapie ein Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie unter Berücksichtigung der Wirkstoffe Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit jeweils gleichermaßen zweckmäßig. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation c (z. B. auch hinsichtlich Versagen auf zwei vs. mehr als zwei bDMARDs/tsDMARDs) wird aufgrund fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tofacitinib wie folgt bewertet:

- 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

Für 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, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation a1:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation a2:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

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 für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Für 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 für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation b1:

Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation b1 für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation b2:

Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation b2 für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bewertbaren Daten vorgelegt, die sich für die Fragestellung der erneuten Nutzenbewertung eignen.

Die Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD waren Gegenstand der vorherigen Nutzenbewertung und eignen sich ohne Neuzuschnitt der Patientenpopulationen gegenüber der früheren Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der nun vorhandenen Einschränkungen in der Anwendung von Tofacitinib nicht für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen der Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach §13 Verfo. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden für diejenigen Teilpopulationen, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers unter Berücksichtigung der mit Stand September 2021 neuen Vorgaben der Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in

Frage kommen, Auswertungen der Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD nachgereicht. Diese eignen sich in ihrer vorgelegten Aufarbeitung jedoch nicht für die Beantwortung der Fragestellung der Neubewertung, da die Vorgaben der Modulvorlagen für die nachgereichten Analysen nicht erfüllt wurden.

Veranlasst wurde die erneute Nutzenbewertung von Tofacitinib seitens des G-BA aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in der rheumatoiden Arthritis unter Einbeziehung der Studie ORAL SURVEILLANCE im März 2021. Bei der Studie ORAL SURVEILLANCE handelt es sich um eine randomisierte, offene und multizentrische Studie, in der Tofacitinib in zwei verschiedenen Dosierungen (5 mg oder 10 mg 2-mal täglich) in Kombination mit MTX gegenüber den TNF α -Inhibitoren Adalimumab oder Etanercept jeweils in Kombination mit MTX verglichen wurde. Anlass der Studie waren Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Tofacitinib nach der Zulassung. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten \geq 50 Jahre mit einer mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf eine vorherige Behandlung mit MTX ansprachen. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten mindestens einen der nachfolgenden kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen:

- aktives Rauchen
- Hypertonie
- High Density Lipoprotein (HDL) $<$ 40 mg/dl
- Diabetes mellitus
- Familienanamnese einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (dokumentierte klinische KHK oder plötzlicher Tod eines männlichen Verwandten 1. Grades $<$ 55 Jahre oder eines weiblichen Verwandten 1. Grades $<$ 65 Jahre)
- Rheumatoide Arthritis-assoziierte extraartikuläre Erkrankungen (z. B. Knötchen, Sjögren-Syndrom, Anämie bei chronischer Erkrankung, pulmonale Manifestationen)
- Vorgeschichte einer KHK (einschließlich Vorgeschichte von Revaskularisierungsverfahren, koronarer Bypass-Transplantation, Myokardinfarkt, Herzstillstand, instabiler Angina Pectoris und akutem Koronarsyndrom)

Für diese Patientenpopulation käme eine Behandlung mit Tofacitinib unter Berücksichtigung der aktualisierten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Tofacitinib aus der Fachinformation nur dann in Frage, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Insgesamt wurden in die Studie ORAL SURVEILLANCE jedoch mehrheitlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (ausgenommen ca. 10 %, die mit bDMARD bzw. tsDMARD vorbehandelt waren). Unabhängig von einer Vorbehandlung stellen für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten prinzipiell alle bzw. eine überwiegende Anzahl der Wirkstoffe, die der G-BA für die Population b als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat, geeignete Behandlungsalternativen dar. Dies umfasst u. a. auch die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept (die im Komparator-Arm der Studie ORAL SURVEILLANCE verabreicht wurden), für deren Anwendung keine vergleichbaren Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen analog zu Tofacitinib bestehen und die somit beispielhaft geeignete Behandlungsalternativen darstellen. Für die Patientinnen und

Patienten in der Studie ORAL SURVEILLANCE stellt damit Tofacitinib unter Berücksichtigung der Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung nach der Aktualisierung der Fachinformation im Herbst 2021 keine adäquate Behandlung mehr dar. In der Gesamtschau wird daher die Studie ORAL SURVEILLANCE aufgrund der genannten Aspekte nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

- c) 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

Für 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, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation c1:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation c2:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tofacitinib aufgrund eines Antrages wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach §13 (5. Kapitel § 13 Abs.1 Satz 1 VerfO).

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf das folgende Anwendungsgebiet zur „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.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden sechs Patientengruppen unterschieden:

Patientengruppe a1)

Für 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, wurden vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe a2)

Für 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, wurden vom G-BA alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b1)

Für 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, wurden vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung bDMARDs oder tsDMARDs (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b2)

Für 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, wurden vom G-BA 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 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Mit dem Dossier wurden in der relevanten

Patientenpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bewertbaren Daten vorgelegt, die sich für die Fragestellung der erneuten Nutzenbewertung eignen. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe c1)

Für 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, wurde vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung ein 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 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe c2)

Für 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, wurde vom G-BA der 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 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier unter Berücksichtigung aktueller Quellen zur Prävalenz stützen. In den zugrundeliegenden Daten werden im Vergleich zu früheren Dossiers im Anwendungsgebiet erstmalig Patientinnen und Patienten erfasst, die mit tsDMARDs behandelt werden. Das führt insgesamt zu einer vollständigeren Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung für die vom Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis insgesamt umfasste Population. Mit Stellungnahme wurden jedoch unter

Berücksichtigung der aktualisierten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Tofacitinib aus der Fachinformation für die Berechnung der Patientenzahlen neue Anteilswerte vorgelegt. Diese erfolgten auf Basis der durchgeführten Zulassungsstudien von Tofacitinib und wurden im Rahmen eines Addendums zur Nutzenbewertung (Patientenzahlen)⁶ nachbewertet. Insgesamt ist die Berechnung der Anteilswerte auf Basis der klinischen Studien nicht zwingend repräsentativ und darüber hinaus nicht vollständig nachvollziehbar, so dass in der Gesamtschau von unsicheren Daten ausgegangen wird, die jedoch als Annäherung herangezogen werden.

2.3 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

⁶ Addendum des IQWiG zu Patientenzahlen von Tofacitinib (G22-03).

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 ($\geq 2 \times \text{ULN}$, upper limit of normal) aufwiesen, als bei Patienten, die D-Dimer-Werte $< 2 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 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 ($\text{BMI} \geq 30$), 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 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2022).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Leflunomid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sulfasalazin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, 2 x innerhalb von 7 Tagen oder 1 x alle 7 Tage	52,1 - 104,2	1 - 2	52,1 – 104,2
Certolizumab pegol	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Abatacept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Sarilumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Infliximab ⁷	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, 2 x innerhalb von 7 Tagen oder 1 x alle 7 Tage	52,1 - 104,2	1 - 2	52,1 – 104,2
Certolizumab pegol	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Abatacept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Rituximab	1 x an Tag 1 und 15 eines mindestens	2	1 - 2	2 - 4

⁷ Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	182-Tage-Zyklus ⁸			
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sarilumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Infliximab ⁷	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).⁹

⁸ Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Restkrankheitsaktivität vorhanden ist. Ansonsten sollte eine weitere Behandlung so lange hinausgezögert werden, bis die Krankheitsaktivität wieder ansteigt. Daraus ergeben sich maximal 2 Zyklen innerhalb eines Jahres.

⁹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage /Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder				
	11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
ggf. Methotrexat	7,5 mg -	7,5 mg	1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a					
Methotrexat	7,5 mg -	7,5 mg	1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg
Leflunomid	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Sulfasalazin	1 000 mg -	2 000 mg -	4 x 500 mg -	365	1 460 x 500 mg -
	1 500 mg	3 000 mg	6 x 500 mg	365	2 190 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b					
Monotherapien					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder				
	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage /Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Kombinationstherapien mit Methotrexat					
Methotrexat	7,5 mg -	7,5 mg	1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder				
	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12,0	12,0 x 50 mg
Abatacept	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52,1	52,1 x 125 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Infliximab	3 mg/kg KG (231 mg) -	231 mg -	3 x 100 mg -	6,5	19,5 x 100 mg -
	7,5mg/kg KG (577,5 mg)	577,5 mg	6 x 100 mg		39 x 100 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c					
Monotherapien					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder				
	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage /Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Kombinationstherapien mit Methotrexat					
Methotrexat	7,5 mg -	7,5 mg	1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder				
	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Abatacept	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52,1	52,1 x 125 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Infliximab	3 mg/kg KG (231 mg) - 7,5mg/kg KG (577,5 mg)	231 mg - 577,5 mg	3 x 100 mg - 6 x 100 mg	6,5	19,5 x 100 mg - 39 x 100 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage /Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Rituximab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1.400 mg	2 - 4	2 x 1400 mg - 4 x 1.400 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	3 134,85 €	1,77 €	0,00 €	3 133,08 €
Tofacitinib 11 mg	91 RET	3 134,85 €	1,77 €	0,00 €	3 133,08 €
Methotrexat 7,5 mg ¹⁰	30 TAB	33,71 €	1,77 €	1,77 €	30,17 €
Methotrexat 10 mg ¹⁰	30 TAB	41,59 €	1,77 €	2,40 €	37,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abatacept 125 mg	12 PEN	4 645,64 €	1,77 €	262,02 €	4 381,85 €
Adalimumab 40 mg ¹⁰	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Baricitinib 4 mg	98 FTA	4 078,70 €	1,77 €	229,65 €	3 847,28 €
Certolizumab pegol 200 mg ¹⁰	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Etanercept 25 mg ¹⁰	24 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Etanercept 50 mg ¹⁰	12 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Golimumab 50 mg ¹⁰	3 IFE	2 605,92 €	1,77 €	0,00 €	2 604,15 €
Infliximab 100 mg ¹⁰	5 PIK	3 490,53 €	1,77 €	280,08 €	3 208,68 €
Leflunomid 10 mg ¹⁰	100 FTA	180,14 €	1,77 €	13,36 €	165,01 €
Leflunomid 20 mg ¹⁰	100 FTA	280,59 €	1,77 €	21,30 €	257,52 €
Methotrexat 7,5 mg ¹⁰	30 TAB	33,71 €	1,77 €	1,77 €	30,17 €
Methotrexat 10 mg ¹⁰	30 TAB	41,59 €	1,77 €	2,40 €	37,42 €
Rituximab 1 400 mg	1 ILO	2 992,27 €	1,77 €	167,60 €	2 822,90 €
Sarilumab 200 mg	6 ILO	4 216,37 €	1,77 €	237,51 €	3 977,09 €

¹⁰ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sulfasalazin 500 mg ¹⁰	300 FMR	78,19 €	1,77 €	5,29 €	71,13 €
Tocilizumab 162 mg	12 ILO	5 505,74 €	1,77 €	311,14 €	5 192,83 €
Upadacitinib 15 mg	90 RET	3 714,49 €	1,77 €	0,00 €	3 712,72 €
Abkürzungen: FMR = Filmtabletten magensaftresistent; FTA = Filmtabletten; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; RET = Retardtabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Diagnostik auf Tuberkulose

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b bzw. c (Abatacept, Adalimumab, Baricitinib, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Sarilumab, Tocilizumab, Upadacitinib) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung sowohl auf aktive, als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Tofacitinib ebenfalls erforderlich.

Da für die Patientenpopulationen b und c kein regelhafter Unterschied hinsichtlich des Tests auf Tuberkulose zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen im Beschluss für die Patientengruppen b und c verzichtet. Für Patientenpopulation a hingegen besteht ein regelhafter Unterschied zwischen den anfallenden Diagnosekosten zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sodass diese folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Rituximab oder Upadacitinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab und Tocilizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen nicht erforderlich, fallen jedoch bei der Anwendung von Tofacitinib als zu bewertendes Arzneimittel regelhaft an.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹¹. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Tofacitinib Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Tofacitinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab Upadacitinib	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Tofacitinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €

¹¹ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab Upadacitinib				
Tofacitinib Abatacept Adalimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹²	1	5,50 €	5,50 €
Infliximab Rituximab Upadacitinib	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹³	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

¹² Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

¹³ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat zuletzt in seiner Sitzung am 25. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. August 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tofacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 11. Januar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten (Patientenzahlen) beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum (Patientenzahlen) wurde dem G-BA am 28. Januar 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen (Patientenzahlen)
AG § 35a	18. Januar 2022 1. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken