

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 (neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile
idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-Polyarthritits und
erweiterte Oligoarthritits, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2
Jahre)

Vom 3. März 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.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23

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 am 1. Mai 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 18. August 2021 hat Tofacitinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. September 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Tofacitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet (Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-

Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. 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 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 indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben.

Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. März 2022):

siehe zugelassenes neues Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

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

ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

b) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie

c) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene DMARD-Therapie angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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. Im Anwendungsgebiet sind für die Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) sowohl Glukokortikoide, als auch nicht-steroidale

Antirheumatika (NSAR), klassische krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (cDMARDs; darunter MTX, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin) und biologische DMARDs (bDMARDs; hier Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Tocilizumab, Abatacept) zugelassen. Bei den zugelassenen Anwendungsgebieten der cDMARDs und bDMARDs sind einige Spezifikationen zum zugelassenen Alter sowie ggf. zu den zugelassenen JIA-Unterformen zusätzlich zu berücksichtigen. Auch sind die Wirkstoffe Abatacept und Golimumab nur in Kombination mit MTX zugelassen.

Zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (jPsA) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die nur unzureichend auf NSAR und DMARDs angesprochen haben, ist konkret der TNF α -Inhibitor Etanercept zugelassen.

- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen zu Lasten der GKV kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet, wobei der Fokus auf die polyartikuläre Form der JIA sowie auf der jPsA lag.

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.

Für die Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit pJIA lässt sich zunächst feststellen, dass innerhalb der Indikation JIA verschiedene Erkrankungen unterschieden werden, wobei mehrere Unterformen durch einen polyartikulären Verlauf charakterisiert sein können – darunter die im zugelassenen Anwendungsgebiet von Tofacitinib spezifizierten, polyartikulären Formen der Rheumafaktor-positiven [RF+] oder Rheumafaktor-negativen [RF-] Polyarthritiden und auch die erweiterte Oligoarthritiden. Da es sich bei der darüber hinaus im zugelassenen Anwendungsgebiet von Tofacitinib spezifizierten juvenilen PsA um eine weitere Unterform der JIA handelt, die nicht zur pJIA gezählt wird, sieht der G-BA es als angemessen an für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Patientenpopulation nach pJIA (a+b) und jPsA (c) zu unterscheiden. Dies wird auch durch die vorhandenen Unterschiede in den Anwendungsgebieten der zugelassenen Arzneimittel für verschiedene JIA-Unterformen sowie durch die Empfehlungen der Leitlinien gestützt.

Vor dem Hintergrund, dass die Diagnose einer JIA in der Regel im Alter ≤ 16 Jahre erfolgt und es sich bei der JIA (z.B. in Abgrenzung zur rheumatoiden Arthritis mit Diagnose im fortgeschrittenen Erwachsenenalter) um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt, sind insgesamt von dem hier zu bewertenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren umfasst – darunter Kinder, Jugendliche und auch Erwachsene mit entsprechender Diagnose der JIA im Kindes- oder Jugendalter.

Zu a und b) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden)

Die deutsche Leitlinie (S2k-Leitlinie der DGKJ und GKJR aus 2019) empfiehlt in der Erstlinientherapie der pJIA nach Versagen von (symptomatischen) NSAR zunächst den Einsatz von klassischen DMARDs (cDMARDs), darunter insbesondere eine Behandlung mit Methotrexat.

Im weiteren Krankheitsverlauf lässt sich aus den Empfehlungen insgesamt ableiten, dass nach Versagen von cDMARDs eine Therapie der pJIA mit einem (ersten) bDMARD erfolgen sollte. Darüber hinaus sollte bei Versagen eines ersten bDMARDs ein Wechsel der Therapie auf ein anderes bDMARD durchgeführt werden. Dabei wird in der aggregierten Evidenz für bDMARDs die Kombination mit MTX gegenüber einer Monotherapie mit bDMARDs evidenzbasiert präferiert, sofern möglich und der Zulassungsstatus des bDMARDs dem nicht entgegensteht. Ggf. kann sowohl das erste, wie auch das weitere bDMARD unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Ungeeignetheit als Monotherapie gegeben werden. Innerhalb der Klasse der bDMARDs unterscheidet die deutsche Leitlinie ausschließlich bei ihrer Empfehlung hinsichtlich Abatacept, während für die weiteren zugelassenen bDMARDs die konkreten Empfehlungen der Leitlinie weder innerhalb der TNF α -Inhibitoren, noch zwischen TNF α -Inhibitoren und dem IL-Inhibitor Tocilizumab eine Vor- oder Nachrangigkeit untereinander ableiten. Der Empfehlungsgrad für den Wirkstoff Abatacept ist gegenüber dem der anderen zugelassenen bDMARDs in der dt. S2k-Leitlinie herabgesetzt, so dass Abatacept gegenüber Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab als nachrangig angesehen wird und vor diesem Hintergrund der Einsatz von Abatacept zum jetzigen Zeitpunkt nur für diejenigen Patienten als zweckmäßig angesehen wird, die auf ein erstes bDMARD versagen oder dieses nicht vertragen haben.

Seitens des G-BA wird für die von der Zulassung umfassten Patientenpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) vorausgesetzt, dass diese Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und/oder Glukokortikoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Hiervon unbenommen sollte im Rahmen einer Schubtherapie der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und/oder intraartikulär) grundsätzlich möglich sein. Auch wenn es sich um ein heterogenes Krankheitsbild mit verschiedenen Unterformen der JIA handelt, sieht der G-BA derzeit keine Notwendigkeit, die drei Patientengruppen hinsichtlich der zugrundeliegenden JIA-Unterformen weiter zu untergliedern. Auch ergibt sich derzeit weder aus dem Zulassungsstatus der cDMARDs bzw. bDMARDs bezüglich Alter und/oder JIA-Unterform, noch aus den aus der aggregierten Evidenz abgeleiteten Empfehlungen die Notwendigkeit einer weiteren Unterteilung.

Unter Berücksichtigung der aggregierten Evidenz und des jeweiligen Zulassungsstatus sieht der G-BA in der Gesamtschau für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben (Population a1+a2), den Einsatz eines (ersten) bDMARD (darunter Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit als zweckmäßig an. Die genannten Optionen stellen hierbei gleichermaßen zweckmäßige Optionen dar. Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem

oder mehreren bDMARDs ansprechen (Population b1+b2) sieht der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie einen Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie. Die genannten Optionen werden jeweils als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.

Zu c) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene DMARD-Therapie angesprochen haben

Zur Behandlung der jPsA konnten keine Leitlinien identifiziert werden. Die deutsche Leitlinie zur juvenilen idiopathischen Arthritis (S2k-Leitlinie der DGKJ und GKJR aus 2019) berücksichtigt zwar in Teilen auch die jPsA, jedoch wird überwiegend auf Evidenz aus der pJIA referenziert. In der Gesamtschau empfiehlt die Leitlinie zur Therapie der jPsA nach Versagen von (symptomatischen) NSAR und einem ggf. kurzzeitigen Einsatz von Glukokortikoiden den Einsatz von Methotrexat. Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf cDMARDs spricht sich die Leitlinie für den Einsatz von TNF α -Inhibitoren aus. Zur Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, bei denen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben, ist derzeit nur der TNF α -Inhibitor Etanercept zugelassen. Derzeit ist bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf cDMARDs der Stellenwert von MTX in der Kombination mit einem TNF α -Inhibitor (hier Etanercept) nicht beurteilbar.

Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA in Ermangelung von Arzneimitteln, die ab einem Alter von 2 Jahren zur Therapie der jPsA zugelassen sind, eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßig. Im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene DMARD-Therapie angesprochen haben, der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patienten ab 2 Jahren angesehen.

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) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben, ist der Zusatznutzen von

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

Begründung für a1 und a2:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten direkt-vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

- b) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen haben

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen haben, ist der Zusatznutzen von Tofacitinib (als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für b1 und b2:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten direkt-vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

- c) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene DMARD-Therapie angesprochen haben

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene DMARD-Therapie angesprochen haben, ist der Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für c:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine direkt-vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tofacitinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist“.

Für die Nutzenbewertung wurden fünf Patientengruppen unterschieden:

Patientengruppe a1

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben, wurde vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung als zweckmäßige Vergleichstherapie ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Tocilizumab) als Monotherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese Patientengruppe der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe a2

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese

Patientengruppe der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b1

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthrit und erweiterte Oligoarthrit), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen haben, wurde vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Tocilizumab) als Monotherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese Patientengruppe der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b2

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthrit und erweiterte Oligoarthrit), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX in Abhängigkeit von der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese Patientengruppe der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe c

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene DMARD-Therapie angesprochen haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese

Patienten der Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation erfolgte auf Basis von Routinedatenanalysen und ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich u.a. auf Basis der Methodik, die für die Anteilswerte zur Unterscheidung zwischen einer Behandlung mit cDMARDs bzw. bDMARDs angewendet wurde.

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: 1. Februar 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tofacitinib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit JIA und jPsA erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

Die empfohlenen Behandlungsmodi für Tocilizumab bei Kindern ≥ 2 Jahre und Erwachsenen unterscheiden sich gemäß Fachinformation². Die Häufigkeit der Anwendung liegt bei alle 7 Tage und alle 21 Tage.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	1 x alle 7 Tage oder 2 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	1 - 2	52,1 – 104,2
Golimumab	1 x monatlich (immer am gleichen Tag)	12,0	1	12,0
Tocilizumab	Kinder ≥ 2 Jahre			
	Kontinuierlich, 1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	Erwachsene			
	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b				
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Abatercept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 19.01.2022)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin/Patient/Jahr
Etanercept	1 x alle 7 Tage oder 2 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	1 - 2	52,1 – 104,2
Golimumab	1 x monatlich (immer am gleichen Tag)	12,0	1	12,0
Tocilizumab	Kinder ≥ 2 Jahre			
	Kontinuierlich, 1 x alle 21	17,4	1	17,4
	Erwachsene			
	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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. Das durchschnittliche Körpergewicht: eines

2-jährigen Kindes liegt demnach bei 14,1 kg bei einer Durchschnittsgröße von 0,93 m. Das Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen bei 77,0 kg. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 0,59 m² für Kinder im Alter von 2 Jahren und 1,90 m² für Erwachsene (Berechnung nach Du Bois 1916).

Für Patientinnen bzw. Patienten < 40 kg Körpergewicht (KG) ist gemäß Tabelle 2 der Fachinformation von Tofacitinib³ die Gabe einer Lösung zum Einnehmen vorgesehen. Ab einem Körpergewicht von ≥ 40 kg KG ist die Verabreichung als Lösung zum Einnehmen oder einer Filmtablette optional. Diese Vorgaben finden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten Berücksichtigung.

Methotrexat ist sowohl als orale, als auch parenterale Darreichungsform auf dem Markt verfügbar. Für die Kostendarstellung wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ab 35 kg (entspricht einem Alter von ca. 9 bis 10 Jahren) im Regelfall die wirtschaftlichere Option (Tabletten) erhalten. Im Umkehrschluss wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Spanne (Kinder ≥ 2 Jahre) die parenterale Darreichungsform herangezogen.

Die Verabreichung von Golimumab für Kinder < 40 kg KG erfolgt gemäß Fachinformation von Simponi mittels eines Injektors⁴, der nicht die wirtschaftlichste, verfügbare Darreichungsform darstellt. Die Dosierung für Kinder ab 2 Jahren wird mit 30 mg/ m² Körperoberfläche (KOF) angegeben, was, unter Berücksichtigung der o.g. Rahmenkriterien, einer Einzeldosierung von 17,7 mg entspricht.

Die Anwendung von Abatacept ist gemäß Fachinformation nur mit der Darreichungsform der Injektionslösung für Kinder ab 2 Jahren zugelassen. Die intravenöse Applikation ist für diese Altersgruppe nicht indiziert und wird demnach für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Kinder ab 2 Jahren nicht herangezogen.⁵

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib	Kinder ≥ 2 Jahre				

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 17.01.2022)

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 22.12.2021).

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 22.12.2021).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
	3,2 mg - 5 mg	6,4 mg - 10 mg	2 x 3,2 mg - 2x 5 mg	365	730 x 3,2 mg - 730 x 5 mg
	Erwachsene				
	5,0 mg	10,0 mg	2 x 5,0 mg	365	730 x 5,0 mg
ggf. Methotrexat ⁶	Kinder ≥ 2 Jahre				
	10 - 30 mg/ m ² KOF = 6,7 mg - 20,1 mg	6,7 mg - 20,1 mg	1 x 7,5 mg - 1 x 20 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 52,1 x 20 mg
	Erwachsene				
	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a					
Monotherapie					
Methotrexat ⁶	Kinder ≥ 2 Jahre				
	10 - 30 mg/ m ² KOF = 6,7 mg - 20,1 mg	6,7 mg - 20,1 mg	1 x 7,5 mg - 1 x 20 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 52,1 x 20 mg
	Erwachsene				
	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Adalimumab	Kinder ≥ 2 Jahre				
	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	26,1	26,1 x 20 mg
	Erwachsene				
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	Kinder ≥ 2 Jahre				
	0,4 mg/kg KG = 5,64 mg	5,64 mg	1 x 10 mg	104,2	104,2 x 10 mg

⁶ Für die Darstellung des Verbrauchs respektive der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde für die dargestellte Population der Kinder aufgrund des Alters ausschließlich die parenterale Darreichungsform herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	oder				
	0,8 mg/ kg KG = 11,28 mg	11,28 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg
	Erwachsene				
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Tocilizumab ⁷	Kinder ≥ 2 Jahre				
	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	17,4	17,4 x 162 mg
	Erwachsene				
	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Kombinationstherapie					
Methotrexat ⁶	Kinder ≥ 2 Jahre				
	10 - 30 mg/ m ² KOF = 6,7 mg - 20,1 mg	6,7 mg - 20,1 mg	1 x 7,5 mg - 1 x 20 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 52,1 x 20 mg
	Erwachsene				
	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Adalimumab	Kinder > 2 Jahre				
	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	26,1	26,1 x 20 mg
	Erwachsene				
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	Kinder ≥ 2 Jahre				
	0,4 mg/kg KG = 5,64 mg	5,64 mg	1 x 10 mg	104,2	104,2 x 10 mg

⁷ Für die Darstellung des Verbrauchs respektive der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde ausschließlich die wirtschaftlichste Darreichungsform (Injektionslösung) herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	oder				
	0,8 mg/ kg KG = 11,28 mg	11,28 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg
	Erwachsene				
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Golimumab	Kinder ≥ 2 Jahre				
	30 mg/ m ² = 17,7 mg	17,7 mg	1 x 45 mg	12,0	12,0 x 45 mg
	Erwachsene				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12,0	12,0 x 50 mg
Tocilizumab ⁷	Kinder ≥ 2 Jahre				
	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	17,4	17,4 x 162 mg
	Erwachsene				
	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b					
Monotherapie					
Methotrexat ⁶	Kinder ≥ 2 Jahre				
	10 – 30 mg/ m ² KOF = 6,7 mg – 20,1 mg	6,7 mg – 20,1 mg	1 x 7,5 mg – 1 x 20 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg – 52,1 x 20 mg
	Erwachsene				
	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Adalimumab	Kinder ≥ 2 Jahre				
	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	26,1	26,1 x 20 mg
	Erwachsene				
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Etanercept	Kinder ≥ 2 Jahre				
	0,4 mg/kg KG = 5,64 mg	5,64 mg	1 x 10 mg	104,2	104,2 x 10 mg
	oder				
	0,8 mg/ kg KG = 11,28 mg	11,28 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg
	Erwachsene				
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Tocilizumab ⁷	Kinder ≥ 2 Jahre				
	162 mg	162 mg	162 mg	17,4	17,4 x 162 mg
	Erwachsene				
	162 mg	162 mg	162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Kombinationstherapie					
Methotrexat ⁶	Kinder ≥ 2 Jahre				
	10 – 30 mg/ m ² KOF = 6,7 mg – 20,1 mg	6,7 mg – 20,1 mg	1 x 7,5 mg – 1 x 20 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg – 52,1 x 20 mg
	Erwachsene				
	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Abatacept	Kinder ≥ 2 Jahre				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
	Erwachsene				
	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52,1	52,1 x 125 mg
Adalimumab	Kinder ≥ 2 Jahre				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	26,1	26,1 x 20 mg
	Erwachsene				
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	Kinder \geq 2 Jahre				
	0,4 mg/kg KG = 5,64 mg	5,64 mg	1 x 10 mg	104,2	104,2 x 10 mg
	oder				
	0,8 mg/kg KG = 11,28 mg	11,28 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg
	Erwachsene				
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder				
50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg	
Golimumab	Kinder \geq 2 Jahre				
	30 mg/m ² = 17,7 mg	17,7 mg	1 x 45 mg	12,0	12,0 x 45 mg
	Erwachsene				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12,0	12,0 x 50 mg
Tocilizumab ⁷	Kinder \geq 2 Jahre				
	162 mg	162 mg	162 mg	17,4	17,4 x 162 mg
	Erwachsene				
	162 mg	162 mg	162 mg	52,1	52,1 x 162 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib 240 mg	1 LSE	848,43 €	1,77 €	0,00 €	846,66 €
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	3.134,85 €	1,77 €	0,00 €	3 133,08 €
Methotrexat 7,5 mg ⁸	12 IFE	153,95 €	1,77 €	11,28 €	140,90 €
Methotrexat 7,5 mg ⁸	30 TAB	33,71 €	1,77 €	1,77 €	30,17 €
Methotrexat 10 mg ⁸	30 TAB	41,59 €	1,77 €	2,40 €	37,42 €
Methotrexat 20 mg ⁸	12 IFE	270,94 €	1,77 €	20,54 €	248,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abatacept 50 mg	4 ILO	642,29 €	1,77 €	34,94 €	605,58 €
Abatacept 125 mg	12 PEN	4 645,64 €	1,77 €	262,02 €	4 381,85 €
Adalimumab 20 mg	1 ILO	256,18 €	1,77 €	13,56 €	240,85 €
Adalimumab 40 mg ⁸	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €

⁸ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Etanercept 10 mg	4 TRS	207,04 €	1,77 €	10,84 €	194,43 €
Etanercept 25 mg ⁸	24 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Etanercept 50 mg ⁸⁸	12 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Golimumab 45 mg	1 ILO	1 845,88 €	1,77 €	102,13 €	1 741,98 €
Golimumab 50 mg ⁸	3 IFE	2 605,92 €	1,77 €	0,00 €	2 604,15 €
Methotrexat 7,5 mg ⁸	12 IFE	153,95 €	1,77 €	11,28 €	140,90 €
Methotrexat 7,5 mg ⁸	30 TAB	33,71 €	1,77 €	1,77 €	30,17 €
Methotrexat 10 mg ⁸	30 TAB	41,59 €	1,77 €	2,40 €	37,42 €
Methotrexat 20 mg ⁸	12 IFE	270,94 €	1,77 €	20,54 €	248,63 €
Tocilizumab 162 mg	12 ILO	5 505,74 €	1,77 €	311,14 €	5 192,83 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, ILO = Injektionslösung, LSE = Lösung zum Einnehmen, PEN = Injektionslösung in einem Fertigen, TAB = Tabletten, TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel.					

Stand Lauer-Steuer: 1. März 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 Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen a und b (Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Tocilizumab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl 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 a und b 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 a und b verzichtet.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Tocilizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 erforderlich⁹. 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.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Tocilizumab als zweckmäßige 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 a und b				
Tofacitinib Abatacept Adalimumab Etanercept Golimumab Tocilizumab	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	Röntgen-Thoraxaufnahme	1	16,45	16,45 €

⁹ „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
Abatacept Adalimumab Etanercept Golimumab Tocilizumab	(GOP 34241)			
Tofacitinib Abatacept Adalimumab Etanercept Golimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁰	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹¹	1	89,50 €	89,50 €

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 in seiner Sitzung am 25. August 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie in Teilen neu festgelegt.

Am 15. September 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. September 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

¹⁰ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

¹¹ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.

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 13. Dezember 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Januar 2022 statt.

Am 3. Februar 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 2. Februar 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 13. Dezember 2021. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 22. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020 24. August 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Februar 2022 15. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken