

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Tofacitinib

Vom 3. März 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	24
4.	Verfahrensablauf.....	24
5.	Beschluss	26
6.	Anhang	37
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
B.	Bewertungsverfahren	45
1.	Bewertungsgrundlagen	45
2.	Bewertungsentscheidung.....	45
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
2.2	Nutzenbewertung	45
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	46
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	47
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	52
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	53
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	53
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	54

5.1	Stellungnahme der PFIZER Pharma GmbH	54
5.2	Stellungnahme des Prof. Dr. Gerd Horneff, Asklepios Klinik Sankt Augustin	86
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	94
5.4	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	99
5.5	Stellungnahme der Charité – Prof. Dr. Minden	105
D.	Anlagen.....	114
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	114
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	121

A. Tragende Gründe und Beschluss

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-Taxe (Lauer-Taxe) 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-Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis, 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-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) 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:

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

a) 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

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-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), 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-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), 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-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), 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-positive [RF+] oder -negative [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				

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
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
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				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin/ Patient/ Jahr
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

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

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				
	3,2 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				

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).

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/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
	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
	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
	Kinder ≥ 2 Jahre				
	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	17,4	17,4 x 162 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Tocilizumab ⁷	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
	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

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
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
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				

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
	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				
	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
	oder				
	0,8 mg/ kg KG = 11,28 mg	11,28 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
	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
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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener 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 €
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 Fertigpen, TAB = Tabletten, TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel.					

Stand Lauer-Tabax: 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

⁸ Festbetrag

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

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

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 Abatacept Adalimumab Etanercept Golimumab Tocilizumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45	16,45 €
Tofacitinib Abatacept Adalimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Etanercept Golimumab	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁰	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
	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 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.

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

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

5. 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-Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre)

Vom 3. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 beschlossen,
die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009
(BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses
vom 17. Februar 2022 (BAnz AT 18.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**II. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tofacitinib gemäß dem
Beschluss vom 17. Februar 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Tofacitinib

Beschluss vom: 3. März 2022

In Kraft getreten am: 3. März 2022

BAnz AT 29.03.2022 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. August 2021):

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 neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) 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; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Tocilizumab) als Monotherapie

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) 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; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) 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; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Tocilizumab) als Monotherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie.

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

b2) 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; Tofacitinib in Kombination mit MTX

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.

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹²

a1) 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; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

a2) 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; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.

¹² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-121), sofern nicht anders indiziert.

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

b1) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen haben; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

b2) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen haben; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Es wurden keine Daten vorgelegt.

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

a) 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 (a1 + a2)

ca. 990 Patientinnen und Patienten

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 (b1+ b2)

ca. 380 Patientinnen und Patienten

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

ca. 180 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a1) 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 klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	8 240,82 € - 12 876,29 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 347,22 € - 12 982,69 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	6 286,19 € - 11 435,41 € 106,40 € 6 392,59 € - 11 541,81 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	5 064,90 € - 11 413,50 € 106,40 € 5 171,30 € - 11 519,90 €
Tocilizumab	7 529,60 € - 22 545,54 €

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

a2) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrit und erweiterte Oligoarthrit), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib Methotrexat Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8 240,82 € - 12 876,29 € 52,40 € - 1 079,47 € ¹³ 106,40 € 8 958,96 € ¹⁴ - 14 062,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	6 286,19 € - 11 435,41 € 52,40 € - 1 079,47 € ¹³ 106,40 € 7 004,33 € ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} - 11 671,78 € ¹⁵
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	5 064,90 € - 11 413,50 € 52,40 € - 1 079,47 € ¹³ 106,40 € 5 783,04 € ¹⁴ - 11 649,87 € ¹⁵

¹³ Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Spanne der Kinder ≥ 2 Jahre wird die parenterale Darreichungsform herangezogen.

¹⁴ Rechnerisch ergibt sich die Untergrenze der Gesamtspanne unter Berücksichtigung der Untergrenze von Methotrexat (parenteral) bei Kindern in Höhe von 611,74 €.

¹⁵ Rechnerisch ergibt sich die Obergrenze der Gesamtspanne unter Berücksichtigung der Obergrenze von Methotrexat (oral) bei Erwachsenen in Höhe von 129,97 €.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Golimumab	10 416,60 € - 20 903,76 € ¹⁶
Methotrexat	52,40 € - 1 079,47 € ¹³
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	10 575,40 € - 22 089,63 €
Tocilizumab	7 529,60 € - 22 545,54 €
Methotrexat	52,40 € - 1 079,47 € ¹³
Gesamt	8 141,34 € ¹⁴ - 22 675,51 € ¹⁵

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

b1) 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; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	8 240,82 € - 12 876,29 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 347,22 € - 12 982,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	6 286,19 € - 11 435,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	6 392,59 € - 11 541,81 €
Etanercept	5 064,90 € - 11 413,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	5 171,30 € - 11 519,90 €
Tocilizumab	7 529,60 € - 22 545,54 €

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

¹⁶ Die Verabreichung von Golimumab für Kinder < 40 kg KG erfolgt gemäß Fachinformation mittels eines Injektors, der nicht die wirtschaftlichste, verfügbare Darreichungsform darstellt.

b2) 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; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	8 240,82 € - 12 876,29 €
Methotrexat	52,40 € - 1 079,47 € ¹³
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 958,96 € ¹⁴ - 14 062,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abatacept	7 887,68 € - 19 024,53 € ¹⁷
Methotrexat	52,40 € - 1 079,47 € ¹³
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 605,82 € ¹⁴ - 19 260,90 € ¹⁵
Adalimumab	6 286,19 € - 11 435,41 €
Methotrexat	52,40 € - 1 079,47 € ¹³
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	7 004,33 € ¹⁴ - 11 671,78 € ¹⁵
Etanercept	5 064,90 € - 11 413,50 €
Methotrexat	52,40 € - 1 079,47 € ¹³
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	5 783,04 € ¹⁴ - 11 649,87 € ¹⁵
Golimumab	10 416,60 € - 20 903,76 € ¹⁶
Methotrexat	52,40 € - 1 079,47 € ¹³
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	10 575,40 € - 22 089,63 €
Tocilizumab	7 529,60 € - 22 545,54 €
Methotrexat	52,40 € - 1 079,47 € ¹³
Gesamt	8 141,34 € ¹⁴ - 22 675,51 € ¹⁵

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

¹⁷ Die Anwendung von Abatacept ist gemäß Fachinformation nur mit der Darreichungsform der Injektionslösung für Kinder ab 2 Jahren zugelassen.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib Monotherapie	
Tofacitinib	8 240,82 € - 12 876,29 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 347,22 € - 12 982,69 €
Tofacitinib in Kombination mit MTX	
Tofacitinib	7 911,19 € - 12 566,75 €
Methotrexat	52,40 € - 1 079,47 € ¹³
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 958,96 € ¹⁴ - 14 062,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. März 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

eines Beschlusses 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-Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre)

Vom 3. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Februar 2022 (BANz AT 18.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tofacitinib gemäß dem Beschluss vom 17. Februar 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Tofacitinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. August 2021):

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) 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 neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a1) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Tocilizumab) als Monotherapie

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

- a2) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben; Tofacitinib in Kombination mit MTX



Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

- b1) 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; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Tocilizumab) als Monotherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie.

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

- b2) 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; Tofacitinib in Kombination mit MTX

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.

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a1) 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 klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-121), sofern nicht anders indiziert.



- a2) 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 klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- b1) 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; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- b2) 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; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.



Erläuterungen:

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

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

Es wurden keine Daten vorgelegt.

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

- a) 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 (a1 + a2)

ca. 990 Patientinnen und Patienten

- 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 (b1+ b2)

ca. 380 Patientinnen und Patienten

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

ca. 180 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a1) 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 klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	8 240,82 € – 12 876,29 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 347,22 € – 12 982,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	6 286,19 € – 11 435,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	6 392,59 € – 11 541,81 €
Etanercept	5 064,90 € – 11 413,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	5 171,30 € – 11 519,90 €
Tocilizumab	7 529,60 € – 22 545,54 €

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

- a2) 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 klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	8 240,82 € – 12 876,29 €
Methotrexat	52,40 € – 1 079,47 € ²
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 958,96 €³ – 14 062,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	6 286,19 € – 11 435,41 €
Methotrexat	52,40 € – 1 079,47 € ²
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	7 004,33 €³ – 11 671,78 €⁴
Etanercept	5 064,90 € – 11 413,50 €
Methotrexat	52,40 € – 1 079,47 € ²
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	5 783,04 €³ – 11 649,87 €⁴
Golimumab	10 416,60 € – 20 903,76 € ⁵
Methotrexat	52,40 € – 1 079,47 € ²
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	10 575,40 € – 22 089,63 €

² Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Spanne der Kinder ≥ 2 Jahre wird die parenterale Darreichungsform herangezogen.

³ Rechnerisch ergibt sich die Untergrenze der Gesamtspanne unter Berücksichtigung der Untergrenze von Methotrexat (parenteral) bei Kindern in Höhe von 611,74 €.

⁴ Rechnerisch ergibt sich die Obergrenze der Gesamtspanne unter Berücksichtigung der Obergrenze von Methotrexat (oral) bei Erwachsenen in Höhe von 129,97 €.

⁵ Die Verabreichung von Golimumab für Kinder < 40 kg KG erfolgt gemäß Fachinformation mittels eines Injektors, der nicht die wirtschaftlichste, verfügbare Darreichungsform darstellt.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Tocilizumab	7 529,60 € – 22 545,54 €
Methotrexat	52,40 € – 1 079,47 € ²
Gesamt	8 141,34 € ³ – 22 675,51 € ⁴

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

- b1) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen haben; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	8 240,82 € – 12 876,29 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 347,22 € – 12 982,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	6 286,19 € – 11 435,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	6 392,59 € – 11 541,81 €
Etanercept	5 064,90 € – 11 413,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	5 171,30 € – 11 519,90 €
Tocilizumab	7 529,60 € – 22 545,54 €

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

- b2) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen haben; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	8 240,82 € – 12 876,29 €
Methotrexat	52,40 € – 1 079,47 € ²
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 958,96 € ³ – 14 062,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abatacept	7 887,68 € – 19 024,53 € ⁶
Methotrexat	52,40 € – 1 079,47 € ²
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 605,82 € ³ – 19 260,90 € ⁴
Adalimumab	6 286,19 € – 11 435,41 €
Methotrexat	52,40 € – 1 079,47 € ²
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	7 004,33 € ³ – 11 671,78 € ⁴
Etanercept	5 064,90 € – 11 413,50 €
Methotrexat	52,40 € – 1 079,47 € ²
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	5 783,04 € ³ – 11 649,87 € ⁴
Golimumab	10 416,60 € – 20 903,76 € ⁵
Methotrexat	52,40 € – 1 079,47 € ²
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	10 575,40 € – 22 089,63 €

⁶ Die Anwendung von Abatacept ist gemäß Fachinformation nur mit der Darreichungsform der Injektionslösung für Kinder ab 2 Jahren zugelassen.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Tocilizumab	7 529,60 € – 22 545,54 €
Methotrexat	52,40 € – 1 079,47 € ²
Gesamt	8 141,34 € ³ – 22 675,51 € ⁴

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib Monotherapie	
Tofacitinib	8 240,82 € – 12 876,29 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 347,22 € – 12 982,69 €
Tofacitinib in Kombination mit MTX	
Tofacitinib	7 911,19 € – 12 566,75 €
Methotrexat	52,40 € – 1 079,47 € ²
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 958,96 € ³ – 14 062,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich

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

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. März 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. September 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Tofacitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tofacitinib
- **Handelsname:** Xeljanz
- **Therapeutisches Gebiet:** Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und juvenile Psoriasis-Arthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO, zu Modul 4

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-15-D-729)

Modul 1

(pdf 402,18 kB)

Modul 2

(pdf 446,53 kB)

Modul 3

(pdf 1,67 MB)

Modul 4

(pdf 2,30 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 4,86 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tofacitinib (Xeljanz®)

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA)

a1) Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben

- 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

a2) Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen

- 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.

b) Patienten ab dem Alter von 2 Jahren mit (aktiver) juveniler Psoriasis-Arthritis, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweise zu b:

*Der TNF-alpha-Antagonist Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen **ab dem Alter von 12 Jahren**, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patienten ab 2 Jahren angesehen.

Stand der Information: Oktober 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerFO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerFO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/741/>

15.12.2021 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 600,32 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2022
 - Mündliche Anhörung: 24.01.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.01.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.01.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tofacitinib - 2021-09-15-D-729*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.05.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.05.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.09.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. Januar 2022 um 15:35 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tofacitinib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
PFIZER Pharma GmbH	05.01.2022
Prof. Dr. Gerd Horneff, Asklepios Klinik Sankt Augustin	02.01.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.01.2022
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	05.01.2022
Charité Universitätsmedizin Berlin	05.01.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
PFIZER Pharma GmbH						
Herr Dr. Klaus	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Meng	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Frau Schmitter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Dally	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Gerd Horneff, Asklepios Klinik Sankt Augustin						
Herr Prof. Dr. Horneff	nein	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Herr Bahr	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Charité Universitätsmedizin Berlin						
Frau Prof. Dr. Minden	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der PFIZER Pharma GmbH

Datum	03.01.2022
Stellungnahme zu	Tofacitinib (XELJANZ®)
Stellungnahme von	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt Pfizer Stellung zu der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Vorgangsnummer A21-121 zum Wirkstoff Tofacitinib in folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>„Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p>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.“ (1)</p> <p>Im Folgenden wird das Anwendungsgebiet unter der Kurzbezeichnung „pJIA/ jPsA“ zusammengefasst.</p> <p><i>Beschreibung der Erkrankung</i></p> <p>Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste rheumatologische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen und umfasst mehrere Subtypen von Arthritiden, die vor dem vollendeten 16. Lebensjahr auf-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>treten und eine Dauer von mindestens 6 Wochen sowie eine unklare Ätiologie aufweisen (2, 3). Die Erkrankung äußert sich in erster Linie durch muskuloskelettale Beschwerden. Das Ausmaß kann bis zu irreparablen Schäden der Gelenke, Organschädigungen und Wachstumsstörungen reichen (4). Die einzelnen Subtypen der JIA haben unterschiedliche klinische Profile, Krankheitsverläufe und Behandlungsergebnisse.</p> <p><i>Therapeutischer Bedarf</i></p> <p>Das Ziel der Behandlung der JIA ist die rasche Symptom- und Entzündungskontrolle oder die klinisch inaktive Erkrankung, um Folgeschäden an Gelenken und Organen, Wachstumsstörungen und Begleiterkrankungen zu verhindern (4-9). Das Ermöglichen einer normalen Alltagsfunktion und einer altersgerechten Entwicklung mit guter Lebensqualität sind weitere Behandlungsziele (5, 10).</p> <p>Die Aussichten auf einen Behandlungserfolg bei pJIA/ jPsA sind trotz der bisher verfügbaren Therapien, nichtsteroidalen Antirheumatika, MTX und biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARDs), noch unbefriedigend (11, 12). Eine notwendige Langzeittherapie ist bisher oftmals durch auftretende Kontraindikationen, Wechselwirkungen, Wirksamkeitsverlust und Nebenwirkungen nicht möglich (11). Für jPsA war bisher ausschließlich Etanercept zugelassen, zudem nur für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Mit Tofacitinib gibt es eine weitere Behandlungsoption für jPsA. Es besteht insgesamt weiterhin ein Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Therapien.</p> <p>Eine weitere Herausforderung bei der Behandlung der chronischen Er-</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>krankung pJIA/ jPsA ist die Adhärenz bei längerer Therapie. Ein einfacher und nicht schmerzhafter Verabreichungsweg wird von den Patienten bevorzugt und ist ausschlaggebend für eine gute Therapieadhärenz (13-15). Somit können orale Therapien das Erreichen der Therapieziele wahrscheinlich positiv beeinflussen.</p> <p><i>Tofacitinib als neue Therapieoption</i></p> <p>Durch seinen von den verfügbaren DMARDs abweichenden Wirkmechanismus erweitert der Januskinase-Inhibitor Tofacitinib die Therapieoptionen für pJIA/ jPsA. Für jPsA stellt Tofacitinib für Patienten ab 12 Jahren eine erste zugelassene Therapieoption zum bislang einzigen zugelassenen Wirkstoff Etanercept dar, für jüngere Patienten ab 2 Jahren mit jPsA ist Tofacitinib die erste zugelassene medikamentöse Therapie überhaupt.</p> <p>Die Ergebnisse der klinischen Prüfung A3921104 zeigen, dass Symptome der pJIA/ jPsA mit Tofacitinib wirksam behandelt und ein Ansprechen rasch erreicht werden kann (16). In dieser klinischen Prüfung im „Randomized Withdrawal“-Design wurden die Patienten in einer 18-wöchigen Open-Label-Phase mit Tofacitinib behandelt und nach definiertem Ansprechen in eine 26-wöchige Doppelblind-Phase randomisiert und entweder mit Tofacitinib oder Placebo behandelt.</p> <p>Ein ACr-50-Ansprechen (Ansprechen gemäß den Kriterien für JIA des American College of Rheumatology) wurde von 44,81 % der Patienten bereits in Woche 4 der Open-Label-Phase erreicht. Bis Woche 18, der letzten Woche der Open-Label-Phase, stieg der Anteil der Patienten mit</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ACR-50-Ansprechen auf 83,77 %. In der Doppelblind-Phase waren die ACR-Ansprechraten mit Tofacitinib durchgängig signifikant höher als mit Placebo (16).</p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt der klinischen Prüfung A3921104 war der Anteil der Patienten mit Krankheitsschub gemäß den Kriterien der Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) bzw. der Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) in der Doppelblind-Phase. Mit Tofacitinib trat bei einem signifikant geringeren Anteil der Patienten ein Krankheitsschub auf als mit Placebo (Unterschied -23,69 %; 95%-KI: [-39,41; -7,98]; p = 0,0031).</p> <p>Außerdem zeigte sich in der klinischen Prüfung A3921104 eine deutliche Verbesserung der patientenberichteten Endpunkte. Beispielsweise kam es in der Open-Label-Phase zu einer raschen Besserung des Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ)-Disability-Index, der die körperliche Funktionsfähigkeit abbildet. Der verbesserte CHAQ-Disability-Index konnte in der Doppelblind-Phase aufrechterhalten werden. In einer Post-hoc-Analyse der patientenberichteten Endpunkte der klinischen Prüfung A3921104 konnte außerdem gezeigt werden, dass mit Tofacitinib eine schnelle und anhaltende Besserung von Schmerz und allgemeinem Wohlbefinden erreicht werden kann (17).</p> <p>Das Anhalten der Wirksamkeit auch unter Langzeittherapie wurde in einer Interimsanalyse der laufenden Studie A3921145 für einen Zeitraum von bis zu 1,5 Jahren demonstriert (18). Im Gegensatz zu biologischen Therapien (19) ist bei Tofacitinib zu erwarten, dass es als synthetisches „small molecule“ keine Immunogenität und somit keinen se-</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kundären Wirkverlust verursacht (20). Gleichzeitig erwies sich Tofacitinib bei Patienten mit pJIA/ jPsA als sicher und gut verträglich (16). Langzeitdaten zur Sicherheit liegen für eine Nachbeobachtungsdauer von bis zu 5,5 Jahren vor. Die Zulassung bestätigt das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Während die im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA zugelassenen bDMARDs subkutan oder intravenös verabreicht werden, wird Tofacitinib oral eingenommen. Insbesondere für Kinder stellt die orale Verabreichung die präferierte Darreichungsform dar, da bei ihnen die Schmerztoleranz weniger stark und die Angst vor Nadeln und Injektionen besonders ausgeprägt ist (21, 22).</p> <p><i>Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p> <p>Im Anwendungsgebiet von Tofacitinib unterscheidet der G-BA drei Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT):</p> <p>a) Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA)</p> <p>a1) Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben</p> <p><u>zVT:</u> 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</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Sowohl für die Bildung von Teilpopulationen, als auch für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a2) Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen <u>zVT:</u> 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.</p> <p>b) Patienten ab dem Alter von 2 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben <u>zVT:</u> Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p> <p>Hinsichtlich Teilpopulation b weist der G-BA darauf hin, dass der Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Antagonist Etanercept zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren zugelassen ist, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben oder eine MTX-Behandlung nicht vertragen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patienten ab 2 Jahren angesehen (23).</p> <p><i>Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib wurde für keine der vom G-BA definierten Teilpopulationen eine geeignete direkt mit der zVT vergleichende klinische Prüfung identifiziert. Die zulassungsrelevante klinische Prüfung der Phase III A3921104 verglich Tofacitinib mit Placebo und wurde im „Randomized Withdrawal“-Design durchgeführt, dem etablierten Standard in der Indikation, auch aufgrund der hohen Vulnerabilität der pädiatrischen Population (24-27). Das Design steht einem indirekten Vergleich von Tofacitinib mit einer der zVT entgegen, da für keine der zVT-Optionen eine klinische Prüfung im Randomized-Withdrawal-Design vorliegt, in der alle Patienten entsprechend dem A3921104-Design vor der Randomisierung mit Tofacitinib behandelt und nach Ansprechen randomisiert wurden (24-26, 28-30). Daher konnte im Dossier im vorliegenden Anwendungsgebiet für Tofacitinib formal kein Zusatznutzen belegt werden.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Insgesamt zeigt sich die Bedeutung von Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere anhand des rasch eintretenden Ansprechens, der Vermeidung von Krankheitsschüben, der Verbesserung der körperlichen Funktion und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für Tofacitinib ist zudem kein sekundärer Wirkverlust aufgrund von Immunogenität zu erwarten und das Nebenwirkungsprofil ist handhabbar. Die Erweiterung des Therapiespektrums sowie der einfache Verabreichungsweg als orale Therapie tragen ebenfalls dazu bei, dass Tofacitinib einen relevanten therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet decken kann.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wird auf den Beschluss sowie die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15.12.2021 veröffentlicht. Die Stellungnahme von Pfizer adressiert die folgenden Aspekte der Nutzenbewertung:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Fragestellung der Nutzenbewertung2) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation: Beobachtungszeitraum der „Retrospektiven Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“3) Kosten der Therapie für die GKV<ol style="list-style-type: none">a) Jahrestherapiekosten von Tofacitinibb) Jahrestherapiekosten von Etanercept für Fragestellung 3c) Jahrestherapiekosten von Golimumabd) Bezeichnung der Patientengruppe bei der zVT-Option Adalimumab bzw. Adalimumab + MTX	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Fragestellung der Nutzenbewertung		
S. 7 f.	<p>Anmerkung: Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. 7 f. Folgendes aus: <i>„Abweichend vom G-BA bearbeitet der pU im Dossier nur 2 Fragestellungen. Die Aufteilung der Fragestellungen 1 und 2 sowie die jeweilige Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht dabei für Patientinnen und Patienten mit pIIA derjenigen des G-BA. Allerdings fasst der pU unter diese Fragestellungen neben Patientinnen und Patienten mit pIIA jeweils auch solche mit jPsA und betrachtet diese Patientengruppe nicht in einer eigenen Fragestellung. Durch dieses Vorgehen folgt der pU zwar der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patientinnen und Patienten mit pIIA, weicht aber für Patientinnen und Patienten mit jPsA von der Festlegung des G-BA ab und benennt die zweckmäßige Vergleichstherapie analog zu derjenigen für Patientinnen und Patienten mit pIIA. Abweichend vom Vorgehen des pU erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung auch für Patientinnen und Patienten mit jPsA gegenüber</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz, da der pU keine geeigneten Daten vorlegt (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3).“ (S. 7, letzter Absatz, bis S. 8, zweiter Absatz)</i></p> <p><u>Position PFIZER PHARMA GmbH:</u> Die Ausführungen des IQWiG sind nachvollziehbar. Die im Dossier bearbeiteten Fragestellungen basieren auf dem Beratungsgespräch mit dem G-BA u. a. zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ vom 27.08.2020 in der Indikation pJIA (2). Im Laufe des Zulassungsprozesses hat sich der Wortlaut des Anwendungsgebiets geändert, so dass nun neben der pJIA explizit die jPsA genannt wird. Daraus ergibt sich die vom G-BA im Oktober 2021 – und somit nach der finalen Dossiereinreichung vom 13. September 2021 – festgelegte Änderung der Teilpopulationen und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien (23). Pfizer folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und den sich daraus ergebenden Fragestellungen.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> --	
2) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation: Beobachtungszeitraum der „Retrospektiven Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“		
S. 17	<p>Das IQWiG bewertet das Vorgehen des pU folgendermaßen: <i>„Der pU beschreibt, dass für Kohorte 1 Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Diagnose für pJIA oder jPsA im Jahr 2014 aufgegriffen wurden und zudem das Jahr davor (2013) mitbetrachtet wurde. Es bleibt unklar, inwieweit sich die Daten für 2013 mit den Routinedaten mit einem Erhebungszeitraum der Jahre 2014 bis 2018 für die Kohorte 1 abbilden lassen.“ (S. 17, vierter Absatz)</i></p> <p><u>Position PFIZER PHARMA GmbH:</u> Für die „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ liegen Routinedaten für die Jahre 2013 bis 2018 vor. Die Daten aus dem Jahr 2013 werden dabei nur für die Absicherung der Erstdiagnosen im Jahr 2014 der Kohorte 1 genutzt.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Kohorte 1 umfasst jene Patienten, deren pJIA- bzw. jPsA-Erstdiagnose in einem Quartal des Jahres 2014 erfolgte. Eine Diagnose wurde dann als Erstdiagnose betrachtet, wenn innerhalb eines Jahres vor diesem Quartal die entsprechende Diagnose nicht gestellt worden war. Dieser Zeitraum ohne Diagnose (Baseline-Zeitraum) umfasste für Patienten mit Erstdiagnose in Q1 2014 das gesamte Jahr 2013, für Patienten mit Erstdiagnose in Q2 2014 entsprechend Q2 2013 bis Q1 2014, usw. Für Erstdiagnosen im Jahr 2015 (Kohorte 2) wurde analog das Jahr 2014 zum Ausschluss einer vorherigen Diagnose herangezogen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> --</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3) Kosten der Therapie für die GKV		
S. 19 f.	<p>a) Jahrestherapiekosten von Tofacitinib Anmerkung: Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. 19 f. Folgendes aus: <i>„Für Tofacitinib gibt es 2 Darreichungsformen. Die orale Lösung zum Einnehmen ist für Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg zugelassen [...], während die Filmtablette für Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg [...] zugelassen ist. Zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2021 ist ausschließlich die Tablettenform gelistet. Der pU liefert für beide Darreichungsformen Kostenangaben und stellt die orale Lösung zum Einnehmen für alle Altersgruppen als die wirtschaftlichste Darreichungsform dar. Die Angaben für die orale Lösung können zum aktuellen Stand der Lauer-Taxe nicht geprüft und bewertet werden. Der pU weist darauf hin, dass die orale Lösung zum Einnehmen voraussichtlich im Jahr 2022 in Deutschland in den Verkehr gebracht wird.“ (S. 19, letzter Absatz)</i> <i>„Zusätzlich macht der pU Angaben zu den Kosten von Tofacitinib als Tabletten zu je 5 mg (zugelassen ab einem Körpergewicht von 40 kg) mit Stand der Lauer -Taxe vom 01.08.2021. Diese sind plau-</i></p>	<p>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. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>sibel. Für die weitere Berechnung zieht der pU diese jedoch nicht heran, da sie laut seinen Angaben zu höheren Jahrestherapiekosten führen als die Lösung zum Einnehmen.“ (S. 20, letzter Absatz)</i></p> <p><u>Position PFIZER PHARMA GmbH:</u> Pfizer geht davon aus, dass Tofacitinib in der Darreichungsform als orale Lösung im ersten Quartal 2022 in Deutschland in den Verkehr gebracht wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> --</p>	<p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>
S. 19 ff.	<p>b) Jahrestherapiekosten von Etanercept für Fragestellung 3</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. 19 ff. Folgendes aus:</p> <p><i>„Allerdings umfassen die Teilpopulationen zusätzlich Patientinnen und Patienten mit jPsA, die der Fragestellung 3 zugeordnet werden. Durch dieses Vorgehen weicht der pU von der zweckmäßigen Ver-</i></p>	<p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>gleichstherapie des G-BA für Patientinnen und Patienten mit jPsA ab. Die Bewertung der Kosten erfolgt für die Patientinnen und Patienten mit jPsA (Fragestellung 3) ausschließlich für Etanercept (zugelassen ab einem Alter von 12 Jahren) und auf Basis der Angaben für Etanercept des pU in Teilpopulationen 1 und 2. Für Kinder unter 12 Jahren entfällt eine Bewertung.“ (S. 19, vorletzter Absatz)</i></p> <p><i>„Für Etanercept bei Fragestellung 3 ist das durchschnittliche Körpergewicht ab 12 Jahren von 47,1 kg [...] zugrunde zu legen. Es ergibt sich dadurch ein höherer Verbrauch als vom pU ausgewiesen.“ (S. 20, fünfter Absatz)</i></p> <p><i>„Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Etanercept für Fragestellung 3 sind unter Berücksichtigung des Körpergewichts ab 12 Jahren für die Untergrenze unterschätzt und für die Obergrenze plausibel.“ (S. 22, zweiter Absatz)</i></p> <p><u>Position PFIZER PHARMA GmbH:</u></p> <p>Pfizer stimmt mit dem IQWiG überein, dass die Bewertung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie in Fragestellung 3 (jPsA) für Etanercept als einzige zugelassene Therapieoption entsprechend der Zulassung (ab einem Alter von 12 Jahren) erfolgen sollte.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Nachfolgend sind der Jahresverbrauch und die Jahrestherapiekosten von Etanercept für Fragestellung 3 zusammengefasst.</p> <p><i>Jahresverbrauch</i> Abweichend von den im Dossier dargestellten Angaben für die Teilpopulationen 1 und 2 ergibt sich für Patienten mit jPsA (Teilpopulation 3) bei einem Alter von 12 Jahren, einer Therapiedauer von 104,3 Behandlungstagen pro Jahr und einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht (31-34) für den Jahresverbrauch pro Patient eine Untergrenze von $104,3 \times 0,4 \text{ mg/kg} \times 47,1 \text{ kg}$ (mittleres Körpergewicht in der Altersgruppe von 12 bis unter 13 Jahren (35)) = 1.965,01 mg. Die Obergrenze des Jahresverbrauchs pro Patient beträgt für Patienten mit jPsA (Teilpopulation 3) analog zu den Teilpopulationen 1 und 2: $52,1 \times 50 \text{ mg} = 2.605 \text{ mg}$.</p> <p><i>Jahrestherapiekosten</i> Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten für Etanercept (Fragestellung 3) ergibt sich bei der Einnahme der geringsten empfohlenen Dosis von 0,4 mg/kg Körpergewicht 2-mal wöchentlich (31-34)</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei einem Körpergewicht von 47,1 kg (mittleres Körpergewicht in der Altersgruppe von 12 bis unter 13 Jahren (35)). Die entsprechende Dosis pro Anwendung beträgt 18,84 mg. Die wirtschaftlichste Packungsgröße der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ ist eine Packung EN-BREL mit 4 Durchstechflaschen à 10 mg für Kinder und Jugendliche und kostet 194,19 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V), pro Anwendung werden 2 Durchstechflaschen à 10 mg benötigt (Berücksichtigung des Verwurfs).</p> <p>Aus der Untergrenze des Jahresverbrauchs (208,6 Durchstechflaschen) ergeben sich Arzneimittelkosten von 10.127,01 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 201,74 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt minimale Jahrestherapiekosten von 10.328,75 €.</p> <p>Entsprechend der Darstellung im Dossier (36) ergibt sich die Obergrenze der Jahrestherapiekosten für Etanercept bei Anwendung der höchsten empfohlenen Dosis von 50 mg einmal wöchentlich und liegt bei 11.614,20 €.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Tabelle 1: Kosten für die GKV für Etanercept (Fragestellung 3) pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr</p> <table border="1" data-bbox="286 660 1167 1166"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th> <th>Arzneimittelkosten in €</th> <th>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €</th> <th>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €</th> <th>Jahrestherapiekosten in €</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Etanercept^a</td> <td>Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 12 Jahren</td> <td>10.127,01 – 11.412,46</td> <td rowspan="2">201,74</td> <td rowspan="2">0</td> <td>10.328,75 – 11.614,20</td> </tr> <tr> <td>mit (aktiver) jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit DMARDs angesprochen haben (Teilpopulation 3)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Für Fragestellung 3 ist die zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es werden ausschließlich die Kosten für Etanercept dargestellt. Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der jPsA bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren. DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (biological disease-modifying antirheumatic drug); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat</p>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Etanercept ^a	Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 12 Jahren	10.127,01 – 11.412,46	201,74	0	10.328,75 – 11.614,20	mit (aktiver) jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit DMARDs angesprochen haben (Teilpopulation 3)			Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €												
Etanercept ^a	Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 12 Jahren	10.127,01 – 11.412,46	201,74	0	10.328,75 – 11.614,20												
	mit (aktiver) jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit DMARDs angesprochen haben (Teilpopulation 3)																

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21	<p>c) Jahrestherapiekosten von Golimumab Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. 21 Folgendes aus: <i>„Für Golimumab (50 mg Injektionslösung für eine Fertigspritze bzw. in einem vorgefertigten Injektor) fällt, entgegen der Berechnung des pU, kein Herstellerrabatt an. Es ergeben sich somit als Untergrenze höhere Arzneimittelkosten pro Jahr als vom pU angegeben. Die Arzneimittelkosten pro Jahr für die Obergrenze (45 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor) sind plausibel.“ (S. 21, dritter Absatz und letzter Absatz)</i></p> <p><u>Position PFIZER PHARMA GmbH:</u> Pfizer stimmt dem IQWiG zu, dass die Berechnung der Kosten für die GKV von Golimumab bzw. der Kombinationstherapie mit MTX ohne Berücksichtigung eines Herstellerrabatts für 50 mg Injektionslösung für eine Fertigspritze bzw. in einem vorgefertigten Injektor erfolgen sollte. Nachfolgend sind die Kosten des Arzneimittels (Tabelle 2) und die sich daraus ergebenden Jahrestherapiekosten für Golimumab in</p>	Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	Kombination mit MTX zusammengefasst. Angaben zu den Kosten des Arzneimittels Tabelle 2: Kosten des Arzneimittels (Golimumab) <table border="1" data-bbox="288 721 1167 1214"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 721 450 970">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="450 721 922 970">Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</th> <th data-bbox="922 721 1167 970">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 970 450 1214">Golimumab (Kombinations-therapie mit MTX)</td> <td colspan="2" data-bbox="450 970 1167 1018">Subkutane Injektion</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1018 450 1214"></td> <td data-bbox="450 1018 922 1214"> SIMPONI 50 mg Fertigspritze 1 Stück, N1, PZN 03297727; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € </td> <td data-bbox="922 1018 1167 1214">988,04 € (1,77 €^a)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1145 450 1214"></td> <td data-bbox="450 1145 922 1214"> 3x1 Stück, N2, PZN 03297733; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 € </td> <td data-bbox="922 1145 1167 1214">2.603,91 € (1,77 €^a)</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Golimumab (Kombinations-therapie mit MTX)	Subkutane Injektion			SIMPONI 50 mg Fertigspritze 1 Stück, N1, PZN 03297727; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	988,04 € (1,77 € ^a)		3x1 Stück, N2, PZN 03297733; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €	2.603,91 € (1,77 € ^a)	
Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro												
Golimumab (Kombinations-therapie mit MTX)	Subkutane Injektion													
	SIMPONI 50 mg Fertigspritze 1 Stück, N1, PZN 03297727; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	988,04 € (1,77 € ^a)												
	3x1 Stück, N2, PZN 03297733; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €	2.603,91 € (1,77 € ^a)												

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" data-bbox="293 523 1167 1189"> <tr> <td data-bbox="293 523 450 885"> <p><i>SIMPONI 45 mg/0,45 ml vorgefüllter Injektor</i> 1 Stück, N1, PZN 15405286; 1.845,64 €</p> </td> <td data-bbox="450 523 920 885"> <p>1.741,74 € (1,77 €^a; 102,13 €^b)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 885 450 1189"> <p><i>SIMPONI 50 mg vorgefüllter Injektor</i> 1 Stück, N1, PZN 03297816; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € 3×1 Stück, N2, PZN 03297905; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €</p> </td> <td data-bbox="450 885 920 1189"> <p>988,04 € (1,77 €^a) 2.603,91 € (1,77 €^a)</p> </td> </tr> </table> <p data-bbox="293 895 1167 1189">a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt, aktuell 1,77 € pro Packung) b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt, aktuell 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel) AVP: Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: Lauer-Taxe (Preisstand 01.08.2021, Online-Version)</p> <p data-bbox="264 1262 1167 1374">Für alle Wirkstärken unter 50 mg wird Golimumab als 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor mit der Packungsgröße 1 Stück angeboten, aus dem je nach Bedarf</p>	<p><i>SIMPONI 45 mg/0,45 ml vorgefüllter Injektor</i> 1 Stück, N1, PZN 15405286; 1.845,64 €</p>	<p>1.741,74 € (1,77 €^a; 102,13 €^b)</p>	<p><i>SIMPONI 50 mg vorgefüllter Injektor</i> 1 Stück, N1, PZN 03297816; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € 3×1 Stück, N2, PZN 03297905; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €</p>	<p>988,04 € (1,77 €^a) 2.603,91 € (1,77 €^a)</p>	
<p><i>SIMPONI 45 mg/0,45 ml vorgefüllter Injektor</i> 1 Stück, N1, PZN 15405286; 1.845,64 €</p>	<p>1.741,74 € (1,77 €^a; 102,13 €^b)</p>					
<p><i>SIMPONI 50 mg vorgefüllter Injektor</i> 1 Stück, N1, PZN 03297816; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € 3×1 Stück, N2, PZN 03297905; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €</p>	<p>988,04 € (1,77 €^a) 2.603,91 € (1,77 €^a)</p>					

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilmengen in Schritten von 5 mg/0,05 ml verabreicht werden können. Hier kommt der Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V zum Tragen. Es ergeben sich für eine Packung SIMPONI 45 mg/ 0,45 ml vorgefüllter Injektor folgende Kosten für die GKV: 1.845,64 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 102,13 € (Herstellerrabatt) = 1.741,74 €</p> <p>Für die subkutane Verabreichung der Wirkstärke 50 mg steht Golimumab in den Darreichungsformen Fertigspritze und vorgefüllter Injektor zur Verfügung, jeweils in den Packungsgrößen 1 Stück und 3 Stück. Es gelten jeweils Festbeträge. Die Kosten für Fertigspritzen und Injektoren in der gleichen Packungsgröße sind identisch, so dass nachfolgend nicht zwischen Fertigspritzen und Injektoren differenziert wird. Hier kommt kein Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V oder § 130a Abs. 3b SGB V zum Tragen. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:</p> <p><u>Packung SIMPONI mit 1 Fertigspritze/ Injektor à 50 mg</u> 989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 988,04 €</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Packung SIMPONI mit 3 Fertigspritzen/ Injektoren à 50 mg</u> 2.605,68 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 2.603,91 € Preis pro Fertigspritze/ Injektor à 50 mg: 2.603,91 € / 3 = 867,97 € Die Packung SIMPONI mit 3 Fertigspritzen/ Injektoren à 50 mg (867,97 € pro Fertigspritze/ Injektor) erweist sich als die wirtschaftlichste Packung. Für die Verabreichung von 50 mg wird somit ein Preis von 867,97 € pro Fertigspritze/ Injektor als Berechnungsgrundlage angesetzt.</p> <p><i>Jahrestherapiekosten</i> Als Untergrenze der Arzneimittelkosten ergeben sich aus den Kosten einer Packung SIMPONI mit 3 Fertigspritzen oder 3 vorgefüllten Injektoren à 50 mg von 2.603,91 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug des Apothekenrabatts, aber ohne Berücksichtigung eines Herstellerrabatts) und einem Jahresverbrauch von 600 mg (12 Fertigspritzen/ Injektoren) 10.415,64 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 213,74 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt minimale Jahrestherapiekosten von 10.629,38 €.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Als Obergrenze der Arzneimittelkosten für Golimumab ergeben sich, wie im Dossier dargestellt (36), aus den Kosten einer Packung SIMPONI mit einem Injektor à 45 mg von 1.741,74 € und einem Jahresverbrauch von 12 Injektoren und betragen 20.900,88 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 213,74 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt maximale Jahrestherapiekosten von 21.114,62 €.</p> <p>Golimumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit MTX zugelassen. Die Jahrestherapiekosten für Golimumab in Kombination mit MTX ergeben sich aus der Summe der Jahrestherapiekosten von Golimumab und der entsprechenden Jahrestherapiekosten von MTX (für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von MTX siehe Modul 3 A (36)).</p> <p>Minimale Jahrestherapiekosten für Golimumab + MTX: 10.629,38 € + 127,35 € = 10.756,73 €</p> <p>Maximale Jahrestherapiekosten für Golimumab + MTX: 21.114,62 € + 168,07 € = 21.282,69 €</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																		
	<p>Tabelle 3: Kosten für die GKV für Golimumab pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr</p> <table border="1" data-bbox="293 603 1167 1241"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 603 450 831">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</th> <th data-bbox="450 603 714 831">Bezeichnung der Populati- on bzw. Patientengruppe</th> <th data-bbox="714 603 826 831">Arznei - mittel - koste n in €</th> <th data-bbox="826 603 943 831">Kosten für zu- sätzlich notwen- dige GKV- Leistun- gen</th> <th data-bbox="943 603 1055 831">Kosten für sons- tige GKV- Leistun- gen</th> <th data-bbox="1055 603 1167 831">Jahres- therapi e- kosten in €</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 831 450 1241">Golimumab + MTX</td> <td data-bbox="450 831 714 1241">Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben (Fragestellung 1) und Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren</td> <td data-bbox="714 831 826 1241">10.512,39 – 21.038,35</td> <td data-bbox="826 831 943 1241">244,34</td> <td data-bbox="943 831 1055 1241">0</td> <td data-bbox="1055 831 1167 1241">10.756,73 – 21.282,69</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 1241 1167 1361">bdDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (biological disease-modifying antirheumatic drug); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartiku- läre juvenile idiopathische Arthritis</p>						Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Populati- on bzw. Patientengruppe	Arznei - mittel - koste n in €	Kosten für zu- sätzlich notwen- dige GKV- Leistun- gen	Kosten für sons- tige GKV- Leistun- gen	Jahres- therapi e- kosten in €	Golimumab + MTX	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben (Fragestellung 1) und Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren	10.512,39 – 21.038,35	244,34	0	10.756,73 – 21.282,69	Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Populati- on bzw. Patientengruppe	Arznei - mittel - koste n in €	Kosten für zu- sätzlich notwen- dige GKV- Leistun- gen	Kosten für sons- tige GKV- Leistun- gen	Jahres- therapi e- kosten in €														
Golimumab + MTX	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben (Fragestellung 1) und Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren	10.512,39 – 21.038,35	244,34	0	10.756,73 – 21.282,69														

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26	<p>d) Bezeichnung der Patientengruppe bei der zVT-Option Adalimumab bzw. Adalimumab + MTX</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG gibt in der Nutzenbewertung in Tabelle 8 auf S. 26 folgende Bezeichnung der Patientengruppe für Adalimumab und Adalimumab + MTX an: <i>„Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen (Fragestellung 2)“</i></p> <p><u>Position PFIZER PHARMA GmbH:</u> Adalimumab bzw. Adalimumab + MTX sind gemäß Festsetzung der zVT die Patientengruppen der Fragestellungen 1 und 2 zuzuordnen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Angabe der Bezeichnung der Patientengruppe „Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließ-</p>	<p>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 dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lich MTX) angesprochen haben (Fragestellung 1) und Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen (Fragestellung 2)“ in den Zeilen zu Adalimumab und Adalimumab + MTX in Tabelle 8 der Nutzenbewertung.	

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ[®] 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand November 2021.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):390-2.
3. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9783):2138-49.
4. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan medical journal*. 2017;34(2):90-101.
5. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). S2k-Leitlinie "Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis". 3. Auflage. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf. [Zugriff am: 05.08.2021].
6. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(6):92-i.
7. Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Falcone A, Lombardini G, Bandeira M, et al. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(3):628-34.
8. Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Start in Juvenile Idiopathic Arthritis and the Likelihood of a Drug-Free Remission in Young Adulthood. *Arthritis care & research*. 2019;71(4):471-81.
9. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(6):819-28.
10. Listing M, Mönkemöller K, Liedmann I, Niewerth M, Sengler C, Listing J, et al. The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: results of the German multicenter inception cohort (ICON). *Arthritis Research & Therapy*. 2018;20(1):106.
11. Otten MH, Prince FH, Anink J, Ten Cate R, Hoppenreijns EP, Armbrust W, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(5):721-7.
12. Shoop-Worrall SJW, Verstappen SMM, Baidam E, Chieng A, Davidson J, Foster H, et al. How common is clinically inactive disease in a prospective cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis? The importance of definition. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(8):1381- 8.
13. Alten R, Kruger K, Rellecke J, Schiffner-Rohe J, Behmer O, Schiffhorst G, et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Patient preference and adherence*. 2016;10:2217-28.
14. Louder AM, Singh A, Saverno K, Cappelleri JC, Aten AJ, Koenig AS, et al. Patient Preferences Regarding Rheumatoid Arthritis Therapies: A Conjoint Analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2016;9(2):84-93.

15. Ringold S, Grant S, Girdish C, Wallace CA, Sullivan SD. Methotrexate and injectable tumor necrosis factor-alpha inhibitor adherence and persistence in children with rheumatic diseases. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(1):80-6.
16. ClinicalTrials.gov. Efficacy Study Of Tofacitinib In Pediatric JIA Population. 2020. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02592434>. [Zugriff am: 20.12.2021].
17. Ruperto N, Lovell DJ, Alexeeva E, Chaitow J, Chiraseveenuprapund P, Erguven M, et al. Proceedings of the 26th European Paediatric Rheumatology Congress: part 1 [Abstract 0048] Tofacitinib for the treatment of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: patient-reported outcomes in a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal study. *Pediatric Rheumatology*. 2020;18(2):26.
18. Brunner HI, Akikusa J, Al-Abadi E, Bohnsack J, Boteanu AL, Chedeville G, et al. Abstract Number: 1495. Tofacitinib for the Treatment of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: An Interim Analysis of Data up to 5.5 Years from an Open-label, Long-term Extension Study. Meeting: ACR Convergence 2020. 2020. Verfügbar unter: <https://acrabstracts.org/abstract/tofacitinib-for-the-treatment-of-patients-with-juvenile-idiopathic-arthritis-an-interim-analysis-of-data-up-to-5-5-years-from-an-open-label-long-term-extension-study/>. [Zugriff am: 03.08.2021].
19. Doeleman MJH, van Maarseveen EM, Swart JF. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(10):1839-49.
20. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(Suppl 1):i43-i54.
21. Jacobse J, Ten Voorde W, Rissmann R, Burggraaf J, Ten Cate R, Schrier L. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. *European journal of pediatrics*. 2019;178(1):17-20.
22. Orenius T, LicPsych, Säilä H, Mikola K, Ristolainen L. Fear of Injections and Needle Phobia Among Children and Adolescents: An Overview of Psychological, Behavioral, and Contextual Factors. *SAGE Open Nursing*. 2018;4:2377960818759442. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre). Zweckmäßige Vergleichstherapie. 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/741/#zweckmaessige-vergleichstherapie>. [Zugriff am: 16.12.2021].
23. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular- course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(6):1110-7.
24. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. The New England journal of medicine*. 2000;342(11):763-9.
25. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2008;359(8):810-20.

26. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1792-802.
27. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2018;77(1):21–9.
28. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2015;67(8):2240–9.
29. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet (London, England).* 2008;372(9636):383–91.
30. Pfizer Europe MA EEIG. FACHINFORMATION Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand Mai 2021.
31. Pfizer Europe MA EEIG. FACHINFORMATION Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand Mai 2021.
32. Pfizer Europe MA EEIG. FACHINFORMATION Enbrel® 25 mg. Stand Mai 2021.
33. Pfizer Europe MA EEIG. FACHINFORMATION Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche. Stand Mai 2021.
34. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017. 2021. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_page?p_uid=gastd&p_aid=66776048&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=15752629&p_version=6&D.000=3739&D.003=43. [Zugriff am: 07.04.2021].
35. PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Tofacitinib (XELJANZ®) Modul 3 A Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis und der juvenilen Psoriasis- Arthritis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 13.09.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5104/2021_09_13_Modul3A_Tofacitinib.pdf. [Zugriff am: 15.12.2021].

5.2 Stellungnahme des Prof. Dr. Gerd Horneff, Asklepios Klinik Sankt Augustin

Datum	<< 02.01.2022 >>
Stellungnahme zu	- Tofacitinib - 2021-09-15-D-729
Stellungnahme von	Prof. Dr. Gerd Horneff, Asklepios Klinik Sankt Augustin Leiter Kinderreumazentrum Sankt Augustin Direktor Zentrum Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie Asklepios Klinik Sankt Augustin Vorsitzender der Initiative für das rheumakranke Kind e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Juvenile idiopathische Arthritis ist ein chronische Erkrankungen, die nicht nur durch Schmerzen, Bewegungsstörungen, Organbeteiligung und Wachstumshemmung eine Krankheitslast in sich trägt, sondern unbehandelt zu erheblichen und bleibenden Schäden führt, die nicht nur das Leben im Kindesalter sondern auch das gesamte weitere Leben beeinträchtigen kann. Eine wesentliche Verbesserung des Therapieerfolgs und der Prognose wird durch den rechtzeitigen Einsatz einer effektiven antirheumatischen Therapie erreicht.</p> <p>Der frühe Start einer effektiven Therapie ist vorteilhaft, ein »window of opportunity« ist zumindest nach retrospektiven Daten nachgewiesen [1]. Ein Verfehlen der Therapieziele sollte zu einer Änderung der Therapie führen. Da bislang kein Therapieansatz eine 100%ige Wirksamkeit zeigt, ist eine Vielzahl von Therapieoptionen notwendig.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Von den zugelassenen konventionellen DMARDs zeigt nur Methotrexat in kontrollierten klinischen Studien eine nachgewiesene Wirksamkeit bei der polyartikulären JIA. Bei Therapieversagen und entsprechender Krankheitsschwere ist deshalb eine Therapiealternative erforderlich, die aktuell aus der Anwendung von Biologika besteht. Hier stehen mit Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Tocilizumab und als Zweitlinienbiologikum das Abatacept. Alle diese Substanzen müssen parenteral appliziert werden. Nicht alle Kinder tolerieren Injektionen, nicht alle Eltern können Injektionen durchführen, was bei Kindern zu zusätzlichen Arztkontakten führt. Biologika blockieren idR. einen einzelnen Entzündungsweg spezifisch. Da aber an der</p>	<p>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 dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugrundeliegenden Entzündungsreaktion bei der Juvenilen idiopathischen Arthritis mehrere Entzündungsmediatoren beteiligt sind, ist eine unzureichende Therapie keine Seltenheit. Head-To-Head Vergleichsstudien stehen für das Kindesalter nicht zur Verfügung. Bei Vergleich der ersten offen durchgeführten Phasen der Zulassungsstudien der Biologika bei der polyartikulären JIA ergaben sich minimale (ACR30) Ansprechraten von 74% mit Etanercept Monotherapie, 74% Adalimumab Monotherapie, 94% Adalimumab in Kombination mit Methotrexat, 65% Abatacept und 89% Tocilizumab [reviewed in 2]</p> <p>Nach Registerdaten aus Deutschland zeigten mit Etanercept/Adalimumab/Tocilizumab 67%/68%/61% eine Verbesserung der Erkrankung nach den pädiatrischen ACR30-Kriterien nach 3 Monaten Nach 24 Monaten wurde die Remission nach JADAS bei 27,9 %/34,8 %/27,9 % der Patienten in den Adalimumab/Etanercept/Tocilizumab-Kohorten erreicht [3]</p> <p>Tofacitinib zeigte in einer Zulassungsstudie eine minimale (ACR30) Effektivität bei 92,2% der Patienten nach 18 Wochen und nach 44 Wochen zum Ende der Doppelblind-Plazebo-kontrollierten Studienphase zeigten 54,2 % eine PedACR70 Ansprechen [4].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Methotrexat ist eine zugelassen Substanz. Eine therapeutische Effektivität zeigte sich in einer frühen Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie, die ohne validierte Endpunkte wie z.B. PedACR-Kriterien oder JADAS-Kriterien durchgeführt wurde [5]. In einer weiteren Doppelblindstudie wurde Patienten mit anderen JIA-Kategorien eingeschlossen [6]. Ein dritte kontrollierte Studie randomisierte Therapieversager auf höhere Dosierungen von Methotrexat und hatte keine Plazebokontrollgruppe [7]</p> <p>Zu Sulfasalazin existiert keine Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie bei der polyartikulären JIA . Die zitierte Studie wurde an oligoartikulären (unter Einschluss der B“7-assoziere[n] Spondylarthropthien) durchgeführt. In dieser Studie war der Einfluss auf Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen, Gelenkscore und Laborparameter zwar signifikant, doch z.T. nur marginal [8]. Bezüglich der polyartikulären JIA ist die Studie nicht nutzbar.</p> <p>Sulfasalazin wird seitens der Fachgesellschaft in aktuellen Therapieempfehlungen nicht empfohlen [9]</p>	<p>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 dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hydroxychloroquin erwies sich in einer Studie als unwirksam: “Pain on movement was the only index of articular disease that was alleviated more by hydroxychloroquine than by placebo“. [10]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Methotrexat, Sulafasalzin und Hydroxychloroquin sind als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet. Ausschließlich Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab sind als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.</p>	
	<p>Anmerkung: Unter juvenile Psoriasisarthritis werden Studien diskutiert (3.3 Systematische Reviews). Diese behandeln sämtlich Studien zur systemischen JIA (Zitat: Song GG et al., 2021 [7]. Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials.)</p>	<p>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 dagegen sprechen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nachfolgende zitierte Übersichtsarbeiten betreffen juvenile idiopathische Arthritis als "Überbegriff", nicht aber direkt die juvenile Psoriasisarthritis.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Absatz 3.3. ersetzen durch (kontrollierte randomisierte) Studien zur juvenilen Psoriasisarthritis, bedarfsweise durch unkontrollierte Studien.</p> <p>Als weckmäßige Vergleichstherapie der juvenilen Psoriasisarthritis ist Etanercept zu nennen.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p><u>Patientengruppe c</u></p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

- 1 Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Start in Juvenile Idiopathic Arthritis and the Likelihood of a Drug-Free Remission in Young Adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71: 471–481.
- 2 Klein A, Horneff G: Long-term experience with biologic therapies for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clin Invest* 2013; 3: 493-504
- 3 Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, Kuemmerle-Deschner J, Haas JP, Hospach A. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther.* 2016 Nov 24;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3. PMID: 27881144; PMCID: PMC5122012.
- 4 Ruperto N, et al. [Abstract: OP0291]. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(S1):180-1
- 5 Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, Fink CW, Newman AJ, Cassidy JT, Zemel LS. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med.* 1992 Apr 16;326(16):1043-9. doi: 10.1056/NEJM199204163261602. PMID: 1549149.
- 6 Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Dore CJ, Grainger J, David J, Ryder C, Hasson N, Hall A, Lemelle I: Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;43:1849-1857
- 7 Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, Dolezalova P, Alessio M, Burgos-Vargas R, Corona F, Vesely R, Foster H, Davidson J, Zulian F, Asplin L, Baildam E, Consuegra JG, Ozdogan H, Saurenmann R, Joos R, Pistorio A, Woo P, Martini A; Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2191-201
- 8 Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, van Luijk WH, van Soesbergen RM, Wulffraat NM, Oostveen JC, Kuis W, Dijkstra PF, van Ede CF, Dijkmans BA. Sulfasalzin in the treatment of juvenile chronic arthritis. A randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Arthritis Rheum* 1998;41: 808-816
- 9 Horneff G, Klein A, Ganser G, Sailer-Höck M, Günther A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F. Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Nov 7;15(1):78. doi: 10.1186/s12969-017-0206-9. PMID: 29116003; PMCID: PMC5678777.

- 10** Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1986 May 15;314(20):1269-76. doi: 10.1056/NEJM198605153142001. PMID: 3517643.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05. Januar 2022
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Dezember 2021 eine Nutzenbewertung für Tofacitinib (Xeljanz) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tofacitinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) und juveniler Psoriasis-Arthritis (jPsA) ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen haben. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen.</p> <p>Für (a1) Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben, legt der G-BA ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie fest.</p> <p>Für (a2) Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen, legt der G-BA einen Wechsel der Therapie fest.</p> <p>Für (b) Patienten ab 2 Jahren mit (aktiver) jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit DMARDs angesprochen haben, wird die Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für alle drei Patientengruppen sieht das IQWiG jeweils einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Auch der Hersteller beansprucht im Dossier keinen Zusatznutzen.	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligten darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.4 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	05.01.2021
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Bimzelx®) – (2021-09-15-D-729)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Tofacitinib zur Behandlung kindlicher Rheumaformen als Hersteller des Wirkstoffs bzw. Arzneimittels</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac, Trexject[®]), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigpen, u.a. zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis zugelassen [1] [2] [3] [4] [5]; • Sulfasalazin (Sulfasalazin medac) [6], u.a. zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis zugelassen; • Leflunomid (Leflunomid medac) [7]. <p>Der vorgenannte Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Pfizer Pharma GmbH bzw. Pfizer Europe MA EEIG [8] [9] [10] [11], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [12] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [13] angeführt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Hinsichtlich der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss Medac zum Wirkstoff Methotrexat auf mehrdeutige und zum Teil falsche Sachverhalte hinweisen [12]:</p>	<p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> die Zulassung der Methotrexat Fertigspritzen und des Fertigpen von Medac lautet wörtlich „polyarthritischen Formen von schwerer aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war“ [1] [2] [5]; von daher mag die Alterseinschränkung „ab dem 3. Lebensjahr“ für methotrexathaltige Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmers Pfizer gelten, nicht aber für die wesentlichen MTX-Arzneimittel von Medac. 	<p>(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.</p> <p>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 TNFα-Inhibitor Etanercept zugelassen.</p>
<p>3) Wenn jedoch die insbesondere in der kindlichen Rheumaversorgung angewendeten parenteralen MTX-Arzneimittel von Medac u.a. in Form des metex[®]PEN nicht der durch den G-BA bestimmten Alterseinschränkung entsprechen [12], dann sind folglich alle Aussagen und Folgerungen zu Methotrexat im Verfahren nicht sachgerecht und sind zu ändern.</p>	<p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p>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 \geq 2 Jahre) die parenterale Darreichungsform herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel Juli 2020:
„polyarthritischen Formen von schwerer aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war“
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019:
„polyarthritischen Formen von schwerer aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war“
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019:
„polyarthritischen Formen der schweren, aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei mangelndem Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)“
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel Oktober 2019:
„Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und/oder lokale Glucocorticoid-Injektionen angesprochen haben.
Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthrititis und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAIDs angesprochen haben.“
- [7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2017
- [8] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 1, o.O. 2021
- [9] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 2, o.O. 2021
- [10] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 3a, o.O. 2021
- [11] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 4a, o.O. 2021
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission

der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Tofacitinib, o.O. 2020

- [13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Tofacitinib (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und juvenile Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2021 (= IQWiG-Berichte Nr. 1256)

5.5 Stellungnahme der Charité – Prof. Dr. Minden

Datum	05.01.2021
Stellungnahme zu	Tofacitinib
Stellungnahme von	Kirsten Minden (DRFZ, Charité)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Minden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>A. Die Bewertung eines Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit polyartikulärer JIA und juveniler PsA, die auf eine vorangegangene Standardtherapie unzureichend ansprachen, konnte mangels geeigneter Studiendaten nicht erfolgen. Aus praktischer kinderrheumatologischer Sicht bringt Tofacitinib für die Behandlung der Betroffenen einen Zusatznutzen, da Tofacitinib als einzige der aktuell nach DMARD-Versagen zugelassenen Substanzen in kindgerechter Applikationsform (d.h. in Saft- oder Tablettenform) angewendet werden kann¹. Parenterale Medikamentenapplikationen (z.B. in Form von Subcutanspritzen) gehen bei Kindern mit besonders großen Schwierigkeiten in der Verabreichung von Medikamenten einher². Für Kinder mit PsA besteht im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen zudem ein Zusatznutzen, da bisher kein DMARD für Kinder mit PsA bis zum Alter von 11 Jahren zur Verfügung stand, das in einer randomisierten kontrollierten Studie als wirksam geprüft und zugelassen wurde.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>B. Trotz mehrerer DMARD-Optionen (aktuell 6 ohne Tofacitinib) besteht auch bei der polyartikulären JIA ein weiterer Bedarf an neuen Substanzen. Das Therapieziel bei der Behandlung aller JIA-Formen besteht im Erreichen einer inaktiven oder wenigstens minimal aktiven Erkrankung¹. Angestrebt wird ein frühes Erreichen und der Erhalt einer inaktiven Erkrankung durch ein Treat-to-target-Vorgehen³. Für Tofacitinib konnte erstmals in einer randomisierten kontrollierten Studie gezeigt werden, dass dieses Therapieziel von fast der Hälfte der Patient:innen</p>	<p>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 -</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Minden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>innerhalb von 44 Wochen erreicht wird. Im klinischen Alltag erfordert das Erreichen dieses Therapiezieles bei Kindern und Jugendlichen mit Polyarthritiden und PsA häufig den Einsatz von biologischen DMARDs (bDMARDs). Nach Daten der bundesdeutschen Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher wurden im Jahr 2020 44% der ca. 2450 Patient:innen mit Polyarthritiden bzw. 34% der 380 Patient:innen mit PsA mit bDMARDs behandelt. Dennoch hatten 60% bzw. 70% dieser Patient:innen eine aktive Erkrankung. Eine Analyse der Daten von insgesamt fast 9000 JIA-Patient:innen einer großen nordamerikanischen Klinik und des nordamerikanischen CARRA-Registers zeigte, dass 30% bzw. 25% der JIA-Patient:innen mit mindestens zwei bDMARDs nacheinander behandelt wurden, 52% bzw. 45% aber dennoch eine chronisch unkontrollierte Erkrankung aufwiesen⁴. Das zeigt den Bedarf an weiteren Therapiealternativen für Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer JIA.</p>	<p>negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) 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“.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden fünf Patientengruppen unterschieden:</p> <p><u>Patientengruppe a1</u></p> <p>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, 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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Minden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><u>Patientengruppe a2</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Minden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Patientengruppe b1</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), 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.</p> <p><u>Patientengruppe b2</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen haben,</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Minden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><u>Patientengruppe c</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Minden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Minden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- 1- S2k-Leitlinie Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis, 3. Auflage, 2019. Oommen P, Schütz C (Koordinatoren) Federführend herausgegeben von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ); https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf.
- 2- Chédeville G, McGuire K, Cabral DA, Schiff NJ, Rumsey DG, Proulx-Gauthier JP, Schmeling H, Berard RA, Batthish M, Soon G, Gerhold K, Gerschman T, Bruns A, Duffy CM, Tucker LB, Guzman J; CAPRI Registry Investigators. Parent-Reported Medication Side-Effects and Their Impact on Health-Related Quality of Life in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Mar 30.
- 3- Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, Akikusa JD, Al-Mayouf SM, Antón J, Avcin T, Berard RA, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cimaz R, De Benedetti F, Demirkaya E, Foell D, Itoh Y, Lahdenne P, Morgan EM, Quartier P, Ruperto N, Russo R, Saad-Magalhães C, Sawhney S, Scott C, Shenoi S, Swart JF, Uziel Y, Vastert SJ, Smolen JS. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):819-828.
- 4- Brunner HI, Schanberg LE, Kimura Y, Dennis A, Co DO, Colbert RA, Fuhlbrigge RC, Goldmuntz E, Kingsbury DJ, Patty-Resk C, Mintz S, Onel K, Rider LG, Schneider R, Watts A, von Scheven E, Lovell DJ, Beukelman T; PRCSG Advisory Council and the CARRA Registry Investigators. New Medications Are Needed for Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov;72(11):1945-1951.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tofacitinib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 24. Januar 2022

von 15:35 Uhr bis 16:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Klaus

Herr Dr. Meng

Frau Schmitter

Frau Dr. Dally

Angemeldeter Teilnehmender für die **Asklepios Klinik Sankt Augustin:**

Herr Prof. Dr. Horneff

Angemeldete Teilnehmende für die **Charité Universitätsmedizin Berlin:**

Frau Prof. Dr. Minden

Angemeldeter Teilnehmender für **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:35 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses zur Anhörung über Tofacitinib zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis und der juvenilen Psoriasis-Arthritis. Grundlage der heutigen Anhörung ist die Nutzenbewertung des IQWiG vom 13. Dezember 2021. Dazu haben Stellung genommen Pfizer Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer Medac, als Kliniker Professor Dr. Horneff, der Leiter des Kinderrheumazentrums der Asklepios Klinik Sankt Augustin, und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb muss ich die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Pfizer Pharma GmbH, sind zugeschaltet Herr Dr. Klaus, Herr Dr. Meng, Frau Schmitter und Frau Dr. Dally, Herr Professor Dr. Horneff von der Asklepios Klinik Sankt Augustin sowie Frau Professor Dr. Minden von der Charité Berlin sind noch nicht zugeschaltet, jedoch Herr Bahr von Medac und Herr Bussilliat vom vfa.

Dann schlage ich vor, dass der pharmazeutische Unternehmer als seiner Sicht die relevanten Punkte für die Anhörung, bezogen auf die Dossierbewertung, bezogen auf den Wirkstoff, bezogen auf die Anwendungsgebiete, darstellt. Dann würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten, in der Hoffnung, dass sich die Kliniker noch zuschalten. Wer macht das für Pfizer? – Frau Schmitter, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wenn Sie einverstanden sind, stellen meine Kollegen und ich uns zuerst kurz selbst vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Schmitter (Pfizer): Anschließend werde ich auf die wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Tofacitinib in der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis, kurz JIA, und der juvenilen Psoriasis-Arthritis aus unserer Sicht eingehen. Herr Meng wird die große Bedeutung von Tofacitinib in diesen pädiatrischen Indikationen darstellen.

Mein Name ist Sarah Schmitter. Ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist.

Frau Dr. Dally (Pfizer): Guten Tag auch von meiner Seite! Mein Name ist Heike Dally, und ich bin im Team von Frau Schmitter verantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Ein herzliches Hallo auch von mir! Mein Name ist Thomas Meng. Ich leite den Bereich Medizin, Immunologie und Inflammation.

Herr Dr. Klaus (Pfizer): Guten Tag! Mein Name ist Pascal Klaus. Ich bin der medizinische Verantwortliche für das vorliegende Dossier und die Indikation.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Seit August letzten Jahres ist Tofacitinib für die Behandlung von Kindern ab zwei Jahren mit aktiver polyartikulärer JIA oder juveniler Psoriasis-Arthritis, einem Subtyp der JIA, zugelassen. Im Sommer 2020 fand ein Beratungsgespräch unter anderem zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Anschließend hat sich die Formulierung des Anwendungsgebiets insofern geändert, als dass die juvenile Psoriasis-Arthritis, welche zum Spektrum der JIA gehört, explizit genannt wird. Aus unserer Sicht hatte dies keine Auswirkungen auf die Ergebnisse der Beratung. Daher haben wir die in der Beratung definierten Teilpopulationen im Nutzendossier dargestellt.

In der Zulassungsstudie wurden alle Patienten zuerst mit Tofacitinib behandelt. Nur die Patienten, die nach 18 Wochen auf die Behandlung mit Tofacitinib angesprochen haben, wurden in dem Tofacitinib- bzw. den Placeboarm randomisiert. Aufgrund des Placebovergleichs ist kein direkter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

möglich. Wir haben daher die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs geprüft. Da alle Patienten zuerst mit Tofacitinib behandelt wurden, war auch kein indirekter Vergleich möglich. Ein Zusatznutzen für Tofacitinib in der polyartikulären JIA oder juvenilen Psoriasis-Arthritis kann somit gemäß den Anforderungen der Nutzenbewertung nicht gezeigt werden. Gleichzeitig bietet die Behandlung mit Tofacitinib für die Kinder und Jugendlichen einen hohen klinischen Nutzen, auf den mein Kollege Herr Meng nun eingehen wird.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Vielen Dank, Frau Schmitter. – Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Die juvenile idiopathische Arthritis, im Folgenden kurz JIA genannt, ist die häufigste rheumatologische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Es handelt sich um ein komplexes Krankheitsbild, das sich aus sieben zum Teil sehr unterschiedlichen JIA-Kategorien zusammensetzt. Die Untergruppe der polyartikulären JIA zeichnet sich dadurch aus, dass fünf oder mehr Gelenke von der Entzündung betroffen sind. Dazu zählen die Rheumafaktor-positive und Rheumafaktor-negative Polyarthritiden sowie die erweiterte Oligoarthritis, also eine Oligoarthritis, die im Verlauf in eine Polyarthritiden übergeht.

In Deutschland sind circa 5.500 junge Patienten betroffen. Eine juvenile Psoriasis-Arthritis liegt vor, wenn gleichzeitig eine Arthritis und eine Psoriasis, also eine Schuppenflechte, vorliegt. Das klinische Bild ist ... [Tonstörung] und kann sowohl als Oligoarthritis als auch als Polyarthritiden verlaufen. Deutschlandweit gibt es circa 700 Betroffene. Die polyartikulären Verlaufsformen der JIA sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert als die Oligoarthritis. In der Regel verläuft die Erkrankung progredient. Dabei kann es zu zunehmenden Bewegungseinschränkungen, Fehlstellungen und Zerstörungen der Gelenke sowie zu Wachstumsstörungen kommen. Eine weitere Komplikation ist die Uveitis, eine Augenentzündung, die im schlimmsten Fall zur Erblindung führt. Sie kann in bis zu 30 Prozent der Fälle auftreten.

Die JIA ist eine chronische Erkrankung. Sie kann bereits im Kleinkindesalter beginnen und unter Umständen den kranken Patienten das Leben lang begleiten. Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer JIA und juveniler Psoriasis-Arthritis sind einem hohen psychischen, physischen und psychosozialen Leidensdruck ausgesetzt. Chronische Entzündungen und akute Erkrankungsschübe können die Teilnahme am Schulunterricht sowie an sportlichen und anderen Freizeitaktivitäten verhindern. Schmerzen begleiten die Kinder im Alltag. Arztbesuche, Physiotherapietermine und Krankenhausaufenthalte nehmen großen Raum ein.

Das alles stellt nicht nur die betroffenen Kinder, sondern auch die Geschwister, Eltern und deren Angehörige vor besondere Herausforderungen. Trotz der verfügbaren Therapien sind die Aussichten auf einen Behandlungserfolg unbefriedigend. Nur ein Drittel aller Patienten mit JIA erreicht eine klinisch inaktive Erkrankung. Der Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Therapien ist demzufolge noch immer hoch. Der frühzeitige Einsatz von Biologika ist bei der polyartikulären JIA häufiger als bei anderen Formen der JIA. Insbesondere nach einem unzureichenden Ansprechen auf Biologika oder bei deren Unverträglichkeit fehlen jedoch die Alternativen. Eine Besonderheit stellt dabei die juvenile Psoriasis-Arthritis dar. Denn für diese war bisher als einziges Biologikum Etanercept zugelassen, zudem nur für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Durch seinen von den verfügbaren Basistherapeutika und Biologika abweichenden Wirkmechanismus erweitert der Januskinasehemmer Tofacitinib die Therapieoptionen für die polyartikuläre JIA und juvenile Psoriasis-Arthritis. Die bisher zugelassenen Biologika für die Behandlung der polyartikulären JIA und juvenilen Psoriasis-Arthritis werden als Spritze subkutan oder intravenös verabreicht. Diese Verabreichungswege würden bei Kindern mit ausgeprägteren Schmerzen verbunden sein als bei Erwachsenen, da Kinder Schmerzen nicht so gut tolerieren können. Auch kann die Angst vor Spritzen ausgeprägter sein. Wenn die Spritze zu Hause verabreicht wird, hält meist ein Elternteil das Kind fest, während der andere Elternteil die Nadel einsticht. Diese Verfahrensweise ist für alle Beteiligten unangenehm, führt zu einer schlechten Akzeptanz der Therapie und erhöht den emotionalen Leidensdruck.

Tofacitinib wird im Gegensatz zu den Biologika oral verabreicht. Dies kann ein entscheidender Vorteil der Behandlung sein, da Ängste vor unangenehmen Situationen, wie sie im Zusammenhang mit der Spritze auftreten, vermieden werden können. Neben der Tablette wurde auch eine Lösung zum Einnehmen entwickelt, die bald auch in Deutschland verfügbar sein wird. Dieser Saft ermöglicht die gewichtsadaptierte Gabe bei einem Gewicht von weniger als 40 kg. Kinder und Jugendliche mit einem Gewicht von 40 kg oder mehr haben die Wahl zwischen der Tablette und dem Saft. Die Geschmacksakzeptanz – die Lösung schmeckt nach Traube – hat sich als sehr hoch erwiesen. Dies könnte einen zusätzlichen Beitrag zur Akzeptanz der Therapie leisten.

Tofacitinib ist der Januskinasehemmer mit der größten Indikationsbreite. Neben der JIA ist es zugelassen für die rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Colitis ulcerosa und seit letztem Jahr auch für die ankylosierende Spondylitis. In den USA ist Tofacitinib schon seit zehn Jahren zugelassen. In Deutschland ist Tofacitinib seit 2017 für Patienten mit rheumatoider Arthritis verfügbar und hat sich seither als wichtige Therapieoption etabliert. In den verschiedenen Studienprogrammen wurde Tofacitinib in mehr als 50 klinischen Studien untersucht. Dazu gehören mehrere Langzeitsicherheitsstudien über bis zu neuneinhalb Jahren. Tofacitinib ist der erste und bislang einzige Januskinasehemmer weltweit, der für die Behandlung von Patienten mit JIA zugelassen ist. Grundlage der Zulassung für die polyartikuläre JIA und die juvenile Psoriasis-Arthritis war eine placebokontrollierte Phase-III-Studie. Unter Tofacitinib traten signifikant seltener Krankheitsschübe auf als unter Placebo. Es kam zu einer raschen und anhaltenden Besserung der Krankheitsaktivität. Außerdem zeigte sich eine deutliche Verbesserung der patientenberichteten Endpunkte, der körperlichen Funktionsfähigkeit, der Lebensqualität, Schmerz und allgemeinem Wohlbefinden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Tofacitinib eine wichtige Erweiterung der Therapieoptionen für die polyartikuläre JIA und juvenile Psoriasis-Arthritis darstellt. Durch seinen neuartigen Wirkmechanismus und die Verfügbarkeit als Tablette oder Lösung zum Einnehmen ist es eine innovative und wertvolle Therapiealternative, die eine Lücke in der Versorgung der jungen Patienten schließt.

Damit endet mein Eingangsstatement. Wir stehen Ihnen für Fragen, Kommentare und Anmerkungen gerne zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich kann mit Freude feststellen, dass Professor Horneff aus Sankt Augustin zwischenzeitlich den Weg zu uns gefunden hat. Meine erste Frage richtet sich an ihn. Sie hat nichts unmittelbar mit dem Eingangsstatement zu tun. Herr Professor Horneff, mich würde interessieren, wie Sie als Kliniker das Sicherheitsprofil von Tofacitinib als JAK-Inhibitor bei Kindern und Jugendlichen mit JIA vor dem Hintergrund der Zulassungseinschränkung durch die EMA für Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen ab 65 Jahren einschätzen. Man könnte die Frage stellen, bei Älteren gibt es Probleme, müsste man das auch bei Kindern erwarten?

Der zweite Punkt wird natürlich in dem Wissen adressiert, dass die Erstdiagnose für die JIA im Kindes- und Jugendalter gestellt wird, während die Diagnose rheumatoide Arthritis meist deutlich später, jenseits von 30 oder 50 Jahren, gestellt wird. Wie unterscheidet sich klinisch die JIA von der rheumatoiden Arthritis, abgesehen von dem unterschiedlichen Krankheitsbeginn im Jugendalter bzw. im Erwachsenenalter? Werden diese Erkrankungen im Erwachsenenalter in der Praxis bezüglich ihrer Behandlung weiterhin unterschieden, oder gibt es die gleichen Therapiekonzepte, die verfolgt werden? Das ist eine Frage, die sich, bezogen auf beide Anwendungsgebiete, stellt, die wir gleichzeitig zu beurteilen haben. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen, Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik): Entschuldigen Sie, dass ich mich verspätet habe. Es sind Patienten da, und wir haben zu wenig Personal.

Ich möchte zunächst auf die erste Frage eingehen. Es geht im Wesentlichen um die Arzneimittelsicherheit beim Vorhandensein von Komorbiditäten. Die sind im Kindesalter in der Tat völlig anders. Die häufigste Komorbidität, die wir bei Kindern finden, ist eine Uveitis, eine Komorbidität, die zu vermehrten Herz-Kreislauf-Problemen führt. Thrombose oder Ähnliches spielt nicht die große Rolle. Auch die Tumorgenese ist im Kindesalter quantitativ Gott sei Dank sehr viel weniger ausgeprägt. Wir haben im Kindesalter eine Tumorratenrate von 10 pro 100.000 Kindern pro Jahr. Das ist mehrere 10er-Potenzen von der Krebsrate von Erwachsenen entfernt.

Zur zweiten Frage: Wie ist der Verlauf bei Kindern? Grundsätzlich gibt es einen günstigeren Verlauf bei Patienten, die im Kindesalter erkranken, als bei Patienten, die im Erwachsenenalter erkranken, zum Beispiel bedingt durch eine andere Immunologie. Die Rheumafaktorpositivität des Erwachsenen ist im Kindesalter selten. Kinder, die mit Rheumafaktor eine Polyarthritiden haben, haben im Prinzip die gleiche Erkrankung wie Erwachsene. Kinder, die eine Polyarthritiden ohne einen Rheumafaktor haben, haben eine andere Erkrankung mit einer in Bezug auf das Eintreten einer Remission oder auch einem Verschwinden der Entzündungszeichen mit der Zeit – damit meint man viele Jahre – günstigeren Prognose. Wir können davon ausgehen, dass bis zu 50 Prozent der Kinder im Erwachsenenalter keine Dauermedikation mehr einnehmen müssen. Andererseits müssen 50 Prozent der Kinder weiterhin behandelt werden.

Das Behandlungskonzept in der Kinderrheumatologie unterscheidet sich noch in einem Punkt ganz dramatisch von dem bei Erwachsenen. Eine frühzeitige Kontrolle der Entzündung ist assoziiert mit einem „das Kind kann dann normal wachsen“. Im Erwachsenenalter ist zu beobachten, dass ein gewisses Stufenschema mit Abwarten und einer längeren Toleranz einer Entzündungsaktivität vorliegt. Da wird Entzündung toleriert, die wir nicht tolerieren würden, weil das Kind nicht wächst oder weil eine Extremität, die von Arthritis betroffen ist, nicht wächst, ein Gelenk krumm wächst und ähnliche Dinge. Dementsprechend kann man im Kindesalter eine Entzündung nicht so lange tolerieren. Sind die Patienten erwachsen geworden und haben noch eine anhaltende Entzündungsaktivität, unterscheiden sie sich in ihren Therapiestrategien unwesentlich von denen, die internistische Rheumatologen bei der Polyarthritiden oder auch bei der Psoriasis-Arthritis anwenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Professor Horneff. – Fragen, bitte. – Frau Engelhardt, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Engelhardt: ... [Tonstörung]

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Engelhardt, ich verstehe sie ganz schlecht. Vielleicht können Sie die Frage in den Chat schreiben. – Frau Ahrens, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Ahrens: Guten Tag! Ich übernehme die Frage von Frau Engelhardt. Sie hat sie soeben in den Chat geschrieben. Wir würden gerne zu dem Stellenwert der klassischen DMARDs in der Therapie nachfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Professor Horneff.

Herr Prof. Horneff (Asklepios Klinik): Die nationalen und internationalen Fachgesellschaften geben dazu Leitlinien und Behandlungsprotokolle vor. Die beginnen in der Regel bei einer Erkrankung, die anhaltend ist und gegenüber nichtsteroidalen Antirheumatika refraktär ist, eine Empfehlung zum Start mit einer Therapie mit einem klassischen DMARD. Das ist heute praktisch nur das Methotrexat. Ich habe mich ein wenig gewundert, dass noch andere Substanzen, zum Beispiel Hydroxychloroquin, genannt werden. Das ist zugelassen, aber die Studie war enttäuschend. Sie ist mittlerweile 30 oder 40 Jahre alt. Hydroxychloroquin, Penicillamin, Goldsalze, Sulfasalazin, insbesondere in der Monotherapie, das macht heute keiner mehr, weil die Wirksamkeit nicht gegeben ist. Methotrexat ist dagegen ein

Medikament, das breit angewandt wird und das in allen Empfehlungen, die ich kenne – auch in den deutschen Leitlinien und PRO-Kind-Protokollen, das nordamerikanische CARRA kann man zitieren, SHARE ist das europäische Konsortium zur Therapieempfehlung – für die Firstline-Therapie genannt wird. Die anderen aufgezählten kommerziellen DMARDs spielen keine Rolle. Eine Sonderrolle hat zum Beispiel das Leflunomid. Das ist meiner Einschätzung nach 1993/94 in der Vergleichsstudie versus MTX untersucht worden. Es hatte in der Studie da, wo die Dosierungen ausreichend waren, einen vergleichbaren Effekt, in der Gesamtkohorte allerdings keine Überlegenheit gezeigt, sodass es nie zur Zulassung kam. Das wäre das einzige DMARD, das rein theoretisch noch in Diskussion wäre. Es ist aber nicht zugelassen, und dementsprechend dürfte es hier keine Rolle spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Horneff. – Ich frage die KBV, egal ob Frau Engelhardt oder sonst jemanden: Ist die Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Ahrens: Die Frage ist beantwortet. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ahrens, danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. Dann war das kurz und schmerzlos. Es war auch relativ klar. Möchte der pU aus seiner Sicht eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Punkte geben? – Frau Schmitter, bitte.

Frau Schmitter (Pfizer): Vielen Dank für die kurze Diskussion. Aus unserer Sicht ist wichtig: Tofacitinib in dieser Indikation ist die erste orale Gabe für die Kinder mit juveniler Psoriasis-Arthritis. Es ist die erste zugelassene Option für die Kinder zwischen 6 und 12 Jahren. – Vielen Dank. Wir wünschen Ihnen noch einen schönen Tag und einen schönen Abend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das wünschen wir Ihnen auch. – Wir werden das, was wir hier besprochen haben, selbstverständlich in unsere weiteren Diskussionen einbeziehen.

Damit kann ich die Sitzung für heute beenden.

Schluss der Anhörung: 16:05 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: Tofacitinib

Stand: August 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

„Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren“

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	„nicht angezeigt“
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib Xeljanz®	
Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD)	
Methotrexat L01BA01 generisch	– Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.
Sulfasalazin A07EC01 z.B. Pleon RA	[...] Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis (Enthesitis-assoziierte Arthritis) ab dem 6. Lebensjahr , die unzureichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID) und/oder Glukokortikoidinjektionen angesprochen hat. Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritits und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAIDs angesprochen haben. Sulfasalazin medac ist nicht angezeigt bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis oder Patienten mit juveniler Spondyloarthropathie ohne periphere Arthritis.
Hydroxychloroquin P01B A02 generisch	[...] Juvenile idiopathische Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien).
Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept	<u>Juvenile idiopathische Arthritis</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>L04AB01 Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche</p>	<p>Behandlung der Polyarthritis (Rheumafaktorpositiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.</p> <p>Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.</p> <p>Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.</p>
<p>Adalimumab L04AB04 Humira®</p>	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis</u> Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</p> <p>Humira ist <u>in Kombination mit Methotrexat</u> indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.</p> <p><u>Enthesitis-assoziierte Arthritis</u></p> <p>Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Golimumab L04AB04 Simponi®</p>	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis</u></p> <p>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)</p> <p>Simponi ist <u>in Kombination mit Methotrexat (MTX)</u> indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.</p>
<p><i>IL6-Inhibitor</i></p>	
<p>Tocilizumab L04AC07 RoActemra i.v.®</p>	<p>RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.</p>
<p><i>nicht-konventionelle Wirkstoffe</i></p>	
<p>Abatacept L04AA24</p>	<p><u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Orencia®	<p>ORENCIA ist <u>in Kombination mit Methotrexat</u> indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD Therapie, einschließlich MTX, nicht ausreichend war.</p> <p>Orencia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.</p>
----------	--

Systemische steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide) (beispielhafte Aufzählung)

Prednisolon H02AB06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) • Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Prednison H02AB07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) • Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Triamcinolon H02AB08 Volon®	<ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität); ○ Reaktive Arthritiden; • Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID) (beispielhafte Aufzählung)

Acemetacin M01AB11 generisch	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis)
------------------------------------	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Kinder und Jugendliche</u> Eine Anwendung von Acemetacin Heumann bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.</p>
Ibuprofen generisch	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none">– akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)– chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits) <p>[...]</p>
Naproxen M01AE02 generisch	<p>Naproxen-CT wird zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung angewendet bei:</p> <ul style="list-style-type: none">— akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)— chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritits) <p>[...]</p>
Indometacin	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none">– akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)– chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits) <p>[...]</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u> Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Fischer-Taxe®

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Tofacitinib

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. Juli 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	19
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BA	Biological agents
CID	clinically inactive disease
CS	corticosteroid
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IAS	Intraarticular steroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JIA	Juvenile idiopathic arthritis
KI	Konfidenzintervall
LDA	low disease activity
LoE	Level of Evidence
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OA	oligoartikulär
OR	Odds Ratio
PA	polyarticular
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SoJIA	Systemic onset juvenile idiopathic arthritis
SSZ	sulfasalazine
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation juvenile Arthritis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.07.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 241 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es liegen keine relevanten G-BA Beschlüsse/Berichte vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Cabrera N et al., 2020 [1].

The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials.

Fragestellung

To assess the net benefit of biological agents (BA) used in JIA.

Methodik

Population:

- paediatric population, both sexes, aged <19 years old and diagnosed with JIA disease. All JIA subgroups were eligible.

Intervention/Komparator:

- Bas (etanercept, adalimumab, infliximab, anakinra, canakinumab, rilonacept, rituximab and abatacept). alone or in combination with conventional synthetic DMARDs or CS vs placebo or standard treatments

Participants could take other DMARDs, NSAIDs or CS with stable doses, and were then randomly allocated to treatment with or without BAs.

Endpunkte:

- efficacy (response or relapse ACRpedi30) and safety (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE via PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials and ClinicalTrial.gov register up to 12 March 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias Tool from The Cochrane Collaboration

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 articles covering 19 trials (involving 1458 patients) conducted on JIA disease.
- Trials were mainly conducted in the OA and **polyarticular (PA)** JIA categories with two trials including patients with early PA JIA.

Charakteristika der Population:

First author, year	Ref.	bDMARD	Trial type	Efficacy outcome	Randomized period ^b	JIA subtypes	Randomized patients ^c	Age (s.d.) (years)	Disease duration ^d
Lovell <i>et al.</i> , 2000	[21]	Etanercept	wRTC	JIA flare	16	OA, PA and SoJIA	51	10.5	5.8
Ruperto <i>et al.</i> , 2007	[22]	Infliximab	pRCT	ACRpedi30	14	OA, PA and SoJIA	122	11.2 (4.0)	3.9 (3.5)
Lovell <i>et al.</i> , 2008	[23]	Adalimumab	wRTC	JIA flare	32	PA JIA	133	11.2 (3.7)	3.7 (3.7)
Ruperto <i>et al.</i> , 2008	[24]	Abatacept	wRTC	JIA flare	24	PA JIA	122	12.3 (3.0)	3.9 (3.6)
Yokota <i>et al.</i> , 2008	[25]	Tocilizumab	wRTC	JIA flare	12	SoJIA	44	8.3 (4.4)	2.1 (1)
Ilowite <i>et al.</i> , 2009	[26]	Anakinra	wRTC	JIA flare	16	OA, PA and SoJIA	50	11.0	4.1
Quartier <i>et al.</i> , 2011	[27]	Anakinra	pRCT	ACRpedi30 ^e	4	SoJIA	24	8.5 (4.5)	3.7 (2.7)
Tynjala <i>et al.</i> , 2011 ^a	[28]	Infliximab	pRCT ^o	ACRpedi30	54	Early PA JIA	60	10.3 (3.3)	0.3 (0.1)
De Benedetti <i>et al.</i> , 2012	[29]	Tocilizumab	pRCT	ACRpedi30 ^f	12	SoJIA	112	9.6 (4.5)	5.4 (4.2)
Horneff <i>et al.</i> , 2012	[30]	Adalimumab	pRCT	ACRpedi30 ^f	12	Jo AS	32	15.3 (1.6)	3.2 (2.3)
Ruperto <i>et al.</i> , 2012	[31]	Canakinumab	pRCT	ACRpedi30 ^g	2	SoJIA	84	8.5	2.2
Ruperto <i>et al.</i> , 2012	[31]	Canakinumab	wRTC	JIA flare	56	SoJIA	100	8.0	2.3
Wallace <i>et al.</i> , 2012	[32]	Etanercept	pRCT	ACRpedi70	26	Early PA JIA	85	10.5 (4.4)	0.4 (0.1)
Lovell <i>et al.</i> , 2013	[33]	Rilonacept	pRCT	ACRpedi30 ^h	4	SoJIA	24	12.6 (4.3)	3.1
Ilowite <i>et al.</i> , 2014	[34]	Rilonacept	pRCT	ACRpedi30	4	SoJIA	71	10.0 (4.5)	2.6 (3.4)
Brunner <i>et al.</i> , 2015	[35]	Tocilizumab	wRTC	JIA flare	24	OA and PA JIA	166	11.0 (4.0)	4.2 (3.7)
Burgos-Vargas <i>et al.</i> , 2015	[36]	Adalimumab	pRCT	ACRpedi30	12	ERA JIA	46	12.9 (2.9)	2.6 (2.3)
Horneff <i>et al.</i> , 2015	[37]	Etanercept	wRTC	JIA flare	24	ERA JIA	38	13.4 (2.4)	3.2 (2.8)
Hissink Muller <i>et al.</i> , 2017	[38]	Etanercept	pRCT	Inactive disease	12	OA, PA PsA JIA	94	9.2	0.6
Total					360		1458	10.8 (3.7)	3.0 (2.6)

^aRCT in open label fashion; ^btreatment duration in weeks in randomized period of studies; ^ctotal number of patients who were randomized; ^ddisease duration in weeks (s.d.); ^eACRpedi30 including fever; ^fuse ASAS40 for the primary outcome but inform also the ACRpedi30; ACRpedi30: ACR paediatric score 30%; bDMARD: biologic DMARD; pRCT: randomized placebo-controlled trial; wRTC: withdrawal randomized controlled trial. ERA: enthesitis-related arthritis; PA: polyarticular; SoJIA: systemic-onset JIA.

Qualität der Studien:

Fig. 2 Review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies

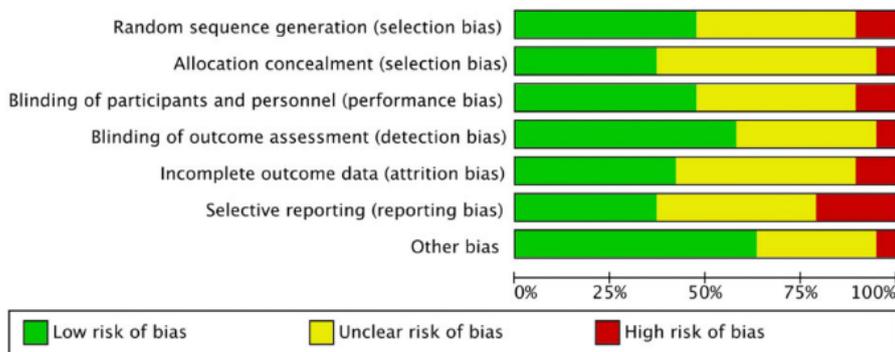
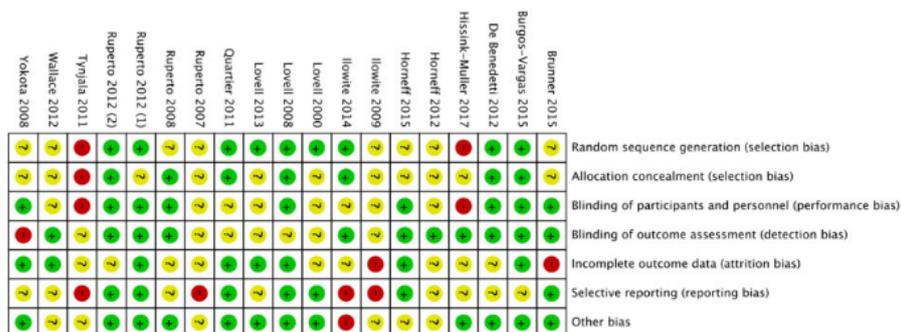


Fig. 3 Review authors' judgements about each risk of bias item for included studies.



+ , low risk of bias; ? , unclear risk of bias; - , high risk of bias.

Studienergebnisse:

- In parallel RCTs, the ACRpedi30 response was significantly improved for non-systemic JIA categories (OA or **PA JIA**, enthesitis-related arthritis and PsA) (OR = 2.19, 95% CI: 1.35, 3.56) in the Bas group compared with standard treatments, as for the SoJIA category (OR=11.50, 95% CI: 3.37,39.21) compared with placebo.
- In withdrawal RCTs, significantly fewer relapses (ACRpedi30 worsening response) occurred for non-systemic JIA categories in the BAs group compared with standard treatment (OR= 0.27, 95% CI: 0.19, 0.39) and for SoJIA (OR=0.13,95%CI: 0.03, 0.63) compared with placebo
 - (...) A forward selection model found that only the SoJIA subtype was correlated with the treatment efficacy (P < 0.05).
- Additional analysis: efficacy meta-analysis with ACRpedi50 and ACRpedi70 only with parallel RCTs, and results of both meta-analyses were in line with the results of efficacy meta-analysis with the ACRpedi30 score.
- There were significantly more SAEs in the BAs group compared with the control group for parallel RCTs (OR = 2.00, 95% CI: 0.94, 4.26). In withdrawal RCTs, the pooled OR was inconclusive (OR = 1.01, 95% CI: 0.45, 2.24). Except for anakinra and abatacept, all BAs had at least one SAE during the randomized period of follow-up.

Net benefit estimate

- There are large variations in RDs between the different BAs for efficacy and safety outcomes. The baseline risk of efficacy outcomes (ACRpedi30 or relapses without BA according to trial design) also varied widely. The net benefit was different according to subgroups delimited by JIA categories and trial design. In general, BAs seemed to show higher efficacy in SoJIA in withdrawal (range 32.3–58.2%) and parallel (range 22.8–70.3%) RCTs compared with non-systemic JIA in withdrawal (2.4–36.7%) and parallel (range 2.4– 17.6%) RCTs. However, because of the large CI of estimates, comparisons could not be established. The two trials assessing anakinra had zero SAEs during the randomized period of interest and the net benefit could not be calculated.

Outcome/ intervention	N [references]	OR (95% CI)	Anticipated absolute effects, % (95% CI)			N [references]	Peto's OR (95% CI)	Anticipated absolute effects, % (95% CI)			Net benefit (%)
			Without BAs	With BAs	Difference			Without BAs	With BAs	Difference	
Non-systemic JIA											
ACRpedi30 in parallel RCT											
Infliximab	n = 181 [22, 26]	3.39 (0.48, 24.11)	60.6 (46.1, 73.5)	83.9 (42.5, 97.4)	23.3 (1.1, 56.9)	n = 181 [22, 26]	2.14 (0.21, 21.99)	3.6 (1.7, 6.3)	16.0 (1.6, 164.2)	12.4 (1.3, 64.5)	10.9
Adalimumab	n = 78 [30, 36]	2.06 (0.79, 5.38)		76.0 (54.9, 89.2)	15.4 (1.0, 52.5)	n = 78 [30, 36]	2.22 (0.29, 17.15)		16.6 (2.2, 128.1)	13.0 (1.2, 59.3)	2.4
Etanercept	n = 94 [38]	2.58 (1.00, 6.65)		79.9 (60.6, 91.1)	19.3 (1.2, 58.5)	n = 179 [32, 38]	0.70 (0.08, 6.12)		5.2 (0.6, 45.7)	1.6 (0.2, 8.9)	17.6
Relapses in withdrawal RCT											
Etanercept	n = 89 [21, 37]	0.12 (0.05, 0.33)	56.6 (45.7, 67.0)	13.5 (6.1, 30.1)	43.1 (2.7, 134.4)	n = 89 [21, 37]	7.54 (0.77, 73.71)	2.8 (0.07, 6.1)	43.4 (4.4, 424.7)	40.6 (4.1, 206.3)	2.4
Adalimumab	n = 133 [23]	0.31 (0.15, 0.64)		28.8 (16.4, 45.5)	27.8 (0.6, 31.7)	n = 133 [23]	0.13 (0.00, 6.52)		0.7 (3.0, 37.6)	2.1 (0.2, 11.3)	29.9
Abatacept	n = 122 [24]	0.22 (0.10, 0.49)		22.3 (15.5, 39.0)	34.3 (1.2, 59.2)	n = 122 [24]	0.14 (0.01, 2.22)		0.4 (0.0, 6.2)	2.4 (0.3, 17.3)	36.7
Anakinra	n = 50 [26]	0.29 (0.08, 1.09)		27.4 (9.4, 58.7)	29.2 (1.2, 60.8)	-	-		-	-	-
Tocilizumab	n = 163 [35]	0.37 (0.19, 0.72)		32.5 (19.9, 48.4)	24.1 (0.5, 27.5)	n = 206 [25, 35]	1.03 (0.25, 4.19)		2.9 (0.7, 11.7)	0.1 (0.0, 0.7)	24.0
Systemic-onset JIA											
ACRpedi30 in parallel RCT											
Anakinra	n = 24 [27]	22.00 (2.05, 236.05)	21.7 (12.0, 36.0)	85.9 (36.2, 98.5)	64.2 (1.4, 72.2)	-	-	3.6 (1.7, 6.3)	-	-	-
Tocilizumab	n = 112 [29]	30.22 (10.25, 89.11)		89.3 (74.0, 96.1)	67.6 (0.6, 38.6)	n = 112 [29]	4.64 (0.56, 38.36)		16.7 (2.0, 138.1)	13.1 (1.2, 62.0)	54.5
Canakinumab	n = 84 [31]	40.47 (11.18, 146.45)		91.8 (75.6, 97.8)	70.1 (0.7, 37.4)	n = 84 [31]	0.95 (0.13, 7.01)		3.4 (0.5, 25.2)	0.2 (0.0, 1.4)	70.3
Rituximab	n = 95 [33, 34]	3.30 (1.23, 8.87)		47.8 (25.4, 71.7)	26.1 (0.8, 41.1)	n = 95 [33, 34]	1.90 (0.24, 15.19)		6.8 (0.9, 54.7)	3.2 (0.3, 15.9)	22.8
Relapses in withdrawal RCT											
Tocilizumab	n = 43 [25]	0.05 (0.01, 0.24)	67.8 (33.2, 89.9)	9.5 (2.1, 33.6)	58.3 (6.2, 310.5)	n = 206 [25, 35]	1.03 (0.25, 4.19)	2.8 (0.07, 6.1)	2.8 (0.7, 11.3)	0.1 (0.0, 0.7)	58.2
Canakinumab	n = 100 [31]	0.26 (0.11, 0.62)		35.4 (18.8, 56.6)	32.4 (0.8, 39.8)	n = 100 [31]	1.00 (0.30, 3.32)		2.8 (0.8, 9.0)	0.1 (0.0, 1.0)	32.3

Withdrawal design estimated the rate of relapse whereas parallels trials estimated the rate of response. ^aSignificant heterogeneity in systemic-onset JIA category from withdrawal RCTs in preliminary efficacy outcomes. ^bAnakinra with simultaneous zero event in both arms. ^cNet benefit for tocilizumab using results of preliminary safety analysis from non-systemic and systemic onset JIA categories. OR: odds ratio; BA: biological agent; ACRpedi30: ACR paediatric score 30%; RCT: randomized controlled trial; SAE: serious adverse event.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We present a net benefit model adapted to summarize data from RCTs performed on BAs in JIA disease. The results suggest that a greater number of patients experienced therapeutic success without SAE in the SoJIA category compared with the BAs for non-systemic JIA categories. Baseline risk, design of trial and JIA categories impact the measure of net benefit of BAs in JIA patients.

3.4 Leitlinien

Ringold S et al., 2019 [5].

American College of Rheumatology/Arthritis Foundation

2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis.

Zielsetzung/Fragestellung

An updated approach to the treatment of children with nonsystemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- through June 12, 2017; updated searches were conducted on October 13, 2017.

LoE/GoR

- GRADE methodology
 - Interpretation of Recommendations
 - A *strong* recommendation means that the Voting Panel was confident that the desirable effects of following the recommendation outweigh the undesirable effects (or vice versa), so the course of action would apply to all or almost all patients, and only a small proportion would not want to follow the recommendation. In some cases, strong recommendations were made even in the absence of moderate- or high-quality evidence based on Voting Panel experience and data from adult studies.
 - A *conditional* recommendation means that the Voting Panel believed that the desirable effects of following the recommendation probably outweigh the undesirable effects, so the course of action would apply to the majority of the patients, but some may not want to follow the recommendation. Because of this, conditional recommendations are particularly preference-sensitive and warrant a shared decision-making approach. Conditional recommendations were generally based on low- to very-low-quality evidence. Most recommendations in this guideline are conditional.
- ➔ For each recommendation, Supplementary Appendix 6 provides details regarding the PICO questions and the GRADE evidence tables. PICO questions were combined when possible to create simplified recommendations.

Recommendations

Definition Polyarthritis:

- This group includes children with JIA and polyarthritis (5 joints ever involved), and may include children from different ILAR JIA categories, but excludes children with systemic arthritis or sacroiliitis. These guidelines are not intended to be applicable to children with associated extra-articular manifestations (e.g., psoriasis, uveitis, inflammatory bowel disease) that may also influence treatment decisions. Given the heterogeneity of patients with JIA and polyarthritis, the Expert and Voting Panels initially categorized patients into treatment groups using combinations of the following categories: 1) presence or absence of risk factors for disease severity and potentially a more refractory disease course, and 2) low disease activity versus moderate/high disease activity.

General medication recommendations for children and adolescents with JIA and polyarthritis*

Recommendation	Level of evidence
Each recommendation is preceded by the phrase: “ <i>In children and adolescents with JIA and polyarthritis...</i> ”	
NSAIDs	
• NSAIDs are conditionally recommended as adjunct therapy (PICO A.1).	Very low
DMARDs	
• Using methotrexate is conditionally recommended over leflunomide or sulfasalazine (PICO A.2, A.3).	Moderate (leflunomide); very low (sulfasalazine)
• Using subcutaneous methotrexate is conditionally recommended over oral methotrexate (PICO A.4).	Very low
Glucocorticoids	
• Intraarticular glucocorticoids are conditionally recommended as adjunct therapy (PICO A.5).	Very low
• Triamcinolone hexacetamide is <i>strongly</i> recommended over triamcinolone acetamide for intraarticular glucocorticoid injections (PICO A.6).	Moderate
• Bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoid (<3 months) during initiation or escalation of therapy in patients <i>with high or moderate disease activity</i> is conditionally recommended (PICO A.7). [†] Bridging therapy may be of most utility in the setting of limited mobility and/or significant symptoms.	Very low
• Conditionally recommend <i>against</i> bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoid (<3 months) in patients with <i>low disease activity</i> (PICO A.8).	Very low Very low
• <i>Strongly</i> recommend <i>against</i> adding chronic low-dose glucocorticoid, irrespective of risk factors or disease activity (PICO A.9).	
Biologic DMARDs	
• In children and adolescents with JIA and polyarthritis receiving treatment with a DMARD, combination therapy with a biologic (etanercept, adalimumab, golimumab, abatacept, or tocilizumab) is conditionally recommended over biologic monotherapy (PICO A.10, A.11, A.12, A.13, A.14).	Very low (etanercept, golimumab); low (abatacept, tocilizumab); moderate (adalimumab)
• Combination therapy with a DMARD is <i>strongly</i> recommended for infliximab (PICO A.15).	Low
Physical therapy and occupational therapy	
• In children and adolescents with JIA and polyarthritis who have or are at risk of functional limitations, using physical therapy and/or occupational therapy is conditionally recommended (PICO A.16, PICO A.17).	Low (physical therapy); very low (occupational therapy)

* JIA = juvenile idiopathic arthritis; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs.

[†] A bridging course of oral glucocorticoids was defined as a short course (<3 months) of oral glucocorticoids intended to control disease activity quickly during the initiation or escalation of therapy. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate.

General guidelines for the initial and subsequent treatment of children and adolescents with JIA and polyarthritis*

Recommendation [†]	Level of evidence
Each recommendation is preceded by the phrase: “ <i>In children and adolescents with JIA and polyarthritis...</i> ”	
Initial therapy	
All patients	
• Initial therapy with a DMARD is <i>strongly</i> recommended over NSAID monotherapy (PICO B.1).	Moderate
• Using methotrexate monotherapy as initial therapy is conditionally recommended over triple DMARD therapy (PICO B.2).	Low
Patients <u>without</u> risk factors: [‡]	
• Initial therapy with a DMARD is conditionally recommended over a biologic (PICO B.3).	Low
Patients <u>with</u> risk factors:	
• Initial therapy with a DMARD is conditionally recommended over a biologic, recognizing that there are situations where initial therapy that includes a biologic may be preferred (PICO B.4).	Low
Initial biologic therapy may be considered for patients with risk factors and involvement of high-risk joints (e.g., cervical spine, wrist, or hip), high disease activity, and/or those judged by their physician to be at high risk of disabling joint damage.	
Subsequent therapy: Low disease activity (cJADAS-10 ≤ 2.5 and ≥ 1 active joint)	
For children receiving a DMARD and/or biologic:	
• Escalating therapy is conditionally recommended over no escalation of therapy (PICO B.5, B.6).	Very low
Escalation of therapy may include: Intraarticular glucocorticoid injection(s), optimization of DMARD dose, trial of methotrexate if not done, and adding or changing biologic.	
Subsequent therapy: Moderate/high disease activity (cJADAS-10 > 2.5)	
If patient is receiving DMARD monotherapy:	
• Adding a biologic to original DMARD is conditionally recommended over changing to a second DMARD (PICO B.7).	Low
• Adding a biologic is conditionally recommended over changing to triple DMARD therapy (PICO B.8).	Low
If patient is receiving first TNFi (\neq DMARD):	
• Switching to a non-TNFi biologic (tocilizumab or abatacept) is conditionally recommended over switching to a second TNFi (PICO B.9).	Very low
A second TNFi may be appropriate for patients with good initial response to their first TNFi (i.e., secondary failure).	
If patient is receiving second biologic:	
• Using TNFi, abatacept, or tocilizumab (depending on prior biologics received) is conditionally recommended over rituximab (PICO B.10).	Very low

* Disease activity (moderate/high and low) as defined by the clinical Juvenile Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) is provided as a general parameter and should be interpreted within the clinical context. TNFi = tumor necrosis factor (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) (see Table 3 for other definitions).

[‡] Risk factors include the presence of any of the following: positive anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, positive rheumatoid factor, or presence of joint damage. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate. For the purposes of these recommendations, triple DMARD therapy is methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine. The term biologic refers to TNFi, abatacept, or tocilizumab for each of the recommendations, with the exception of PICO B.10, which includes rituximab. Shared decision-making between the physician, parents, and patient, including discussion of recommended treatments and potential alternatives, is recommended when initiating or escalating treatment.

Primary recommendations for the initial and subsequent treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and active polyarthritis

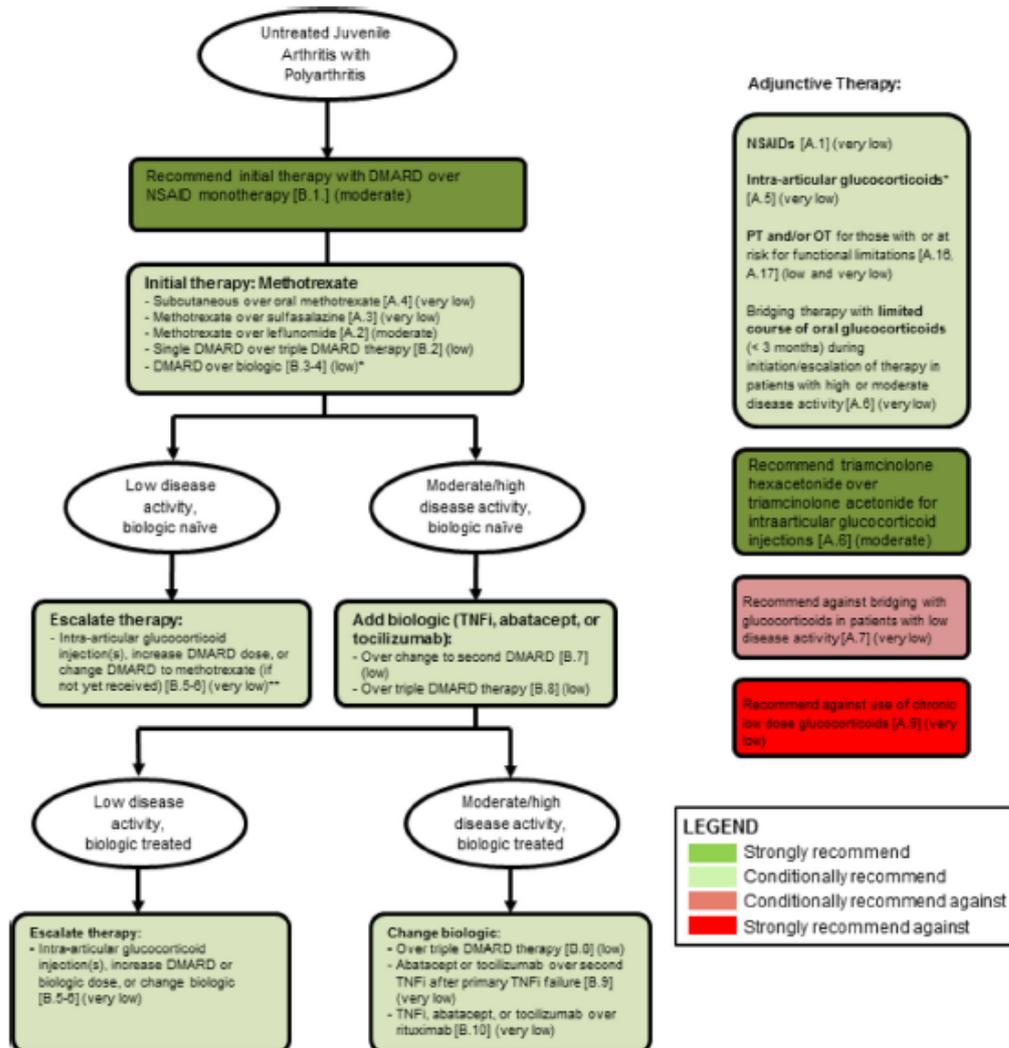


Figure 1.

Summary of primary recommendations for the initial and subsequent treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and active polyarthritis (see also Tables 3 and 4; for patients with sacroiliitis and/or enthesitis, see also Tables 5 and 6). The clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) was used to define low disease activity (≤ 2.5 with ≥ 1 active joint) versus moderate/high disease activity (> 2.5). Although it is provided as a general parameter, the cJADAS-10 should be interpreted within the clinical context. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate. Shared decision-making between the physician, parents, and patient, including discussion of recommended treatments and potential alternatives, is recommended when initiating or escalating treatment. The Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes (PICO) questions are shown in brackets, and quality of evidence

DGKJ et al., 2019 [3].

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis; S2k-Leitlinie.

Zielsetzung/Fragestellung

Das Ziel der hier vorgestellten Leitlinie ist es, vor dem Hintergrund der wachsenden Therapieoptionen nach aktuellem Wissensstand evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen für die Behandlung der verschiedenen Formen der JIA in Deutschland zu geben.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund der Relevanz der LL für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht gegeben;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: gültig bis 30.11.2023.

Recherche/Suchzeitraum:

- 15.01.2018

LoE/GoR

Klassifikation der Konsensusstärke

Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Beschreibung	Syntax
Starke Empfehlung	Soll / soll nicht
Empfehlung	Sollte / sollte nicht
Empfehlung offen	Kann erwogen / verzichtet werden

Weitere methodische Hinweise:

- Es handelt sich hierbei um eine S2k Leitlinie. S2k LL enthalten keine Angabe von 'Evidenz'- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der 'Evidenz' zugrunde liegt.

Empfehlungen

Konsentierete Empfehlungen zur MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE

Empfehlung 1:

NSAR sollten bei allen Subtypen der JIA zur Symptomverbesserung einer aktiven Arthritis als initiale oder begleitende Therapie eingesetzt werden.

Konsensstärke: 83 %

Empfehlung 2:

Eine intraartikuläre Injektion von kristalloidem Glukokortikoid (Triamcinolonhexacetonid) sollte zur Therapie der aktiven Arthritis bei JIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 3:

Glukokortikoide in systemischer Applikation sollten bei hoher Krankheitsaktivität für nicht-systemische und systemische Verlaufsformen der JIA eingesetzt werden.

Ein langfristiger Einsatz soll wegen unerwünschter Wirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen nicht erfolgen.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 4:

Methotrexat (MTX) soll bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, hohem oder wiederholtem Steroidbedarf oder polyartikulärer JIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96%

MTX kann auch bei sJIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96 %

MTX sollte nicht zur Behandlung der isolierten axialen EAA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 80 %

Empfehlung 5:

Sulfasalazin kann bei der peripheren Arthritis der Enthesitis-assoziierten Arthritis eingesetzt werden.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 6:

Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z.B. MTX) sollte bei der nicht-systemischen JIA und kann bei der systemischen JIA TNF-alpha Inhibition eingesetzt werden.

Die Wahl des TNF-Blockers sollte das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigen.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 7:

Abatacept kann bei Patienten mit polyartikulärer JIA bei Versagen eines DMARDs eingesetzt werden.

Konsensstärke: 87 %

Empfehlung 8:

Tocilizumab sollte bei MTX-refraktärer polyartikulär verlaufender JIA entweder in Kombinationstherapie mit MTX oder als Monotherapie eingesetzt werden. Dies kann entweder alternativ zu einem TNF-Blocker oder nach unzureichendem Ansprechen auf einen TNF-Blocker erfolgen.

Konsensstärke: 82 %

Empfehlung 9:

Anakinra, Canakinumab, Glukokortikoide oder Tocilizumab sollen bei aktiver sJIA vorrangig eingesetzt werden. Eine längerfristige Therapie mit Glukokortikoiden soll vermieden werden.

Konsensstärke: 100 %

Ferrara G et al., 2019 [4].

Methodretrate in juvenile idiopathische Arthritis: Ratte und Empfehlungen von der MARAJIA Experte Konsensus Meeting.

Zielsetzung/Fragestellung

to develop evidence-based recommendations for the use of MTX in the treatment of JIA.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Unklar ob Patientenperspektive mit abgedeckt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit angegeben;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Library for human studies published in English until the present was conducted on the 30th of November 2016.
- Updated literature search (28 February 2017)

LoE/GoR

Table 1 Levels of evidence [6]

Levels of evidence	
1	Systematic review of all relevant randomized clinical trials or <i>n</i> -of-1 trials
2	Randomized trial or observational study with dramatic effect
3	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (observational)
4	Case series, case-control study, or historically controlled study
5	Mechanism-based reasoning (expert opinion, based on physiology, animal or laboratory studies)
Grades of recommendation	
A	Consistent level 1 studies
B	Consistent level 2 or 3 studies, or extrapolations from level 1 studies
C	Level 4 studies, or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	Level 5 evidence or troubling, inconsistent or inconclusive studies of any level

Recommendations

Recommendation 1

- MTX is recommended as the first-line treatment in oligoarthritis that persists despite nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and intraarticular steroid (IAS) therapy, and in polyarticular disease (Evidence Grade 1A).

Hintergrund: (...) MTX is recommended as first-line treatment in polyarthritis, and in systemic arthritis with predominant joint inflammation [2, 8, 11, 15]. However, initiation of sulfasalazine (SSZ) is recommended following IAS or an adequate trial of NSAIDs for patients with the enthesitis-related arthritis category of JIA, with moderate activity [11]. Sulfasalazine has never been compared with MTX in treating JIA.

Referenzen:

2. Blazina S, Markelj G, Avramovic MZ, Toplak N, Avčin T. Management of juvenile idiopathic arthritis: a clinical guide. Paediatr Drugs. 2016;18:397–412.
8. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Dore CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43:1849–57.
11. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63:465–82.
15. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, EM DW, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Rheum. 2013;65:2499–512.

Calvo I et al., 2016 [2].

Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis.

Zielsetzung/Fragestellung

To develop a consensus document of recommendations for the use of methotrexate (MTX) in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Unklar ob Patientenperspektive mit abgedeckt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and the Cochrane Library for human studies published in English or Spanish in the past 15 years

LoE/GoR

- level of evidence (LE) and grade of recommendation (GR) for each of them, either adhering to the system employed in the source (if any had been used) or applying the grading system of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Recommendations

Table 2 Indication of MTX based on the clinical classification of JIA.

Category	Criteria for indication of MTX	Exceptions
Oligoarticular	MTX recommended as first-line treatment	Monoarticular presentations that are easy to manage and assess and respond well to intra-articular GCs
Polyarticular (RF[+] and [-])	MTX recommended for all cases alone or combined with other medication such as NSAIDs or oral or intra-articular GCs	
Psoriatic arthritis	Oligoarticular: MTX recommended as first-line treatment Polyarticular: we recommend the use of MTX in all cases, combined with oral and/or intra-articular GCs and with or without NSAID therapy.	Monoarticular presentations that are easy to manage and assess and respond well to intra-articular GCs.
Enthesitis-related arthritis (ERA)	Peripheral: we recommend the use of MTX or sulfasalazine combined with oral and/or intra-articular GCs Axial: a therapeutic trial with MTX or sulfasalazine is recommended when initial treatment with full-dose NSAID has failed after 4 weeks	
Systemic arthritis	The use of MTX may be considered in patients with active joint involvement and no systemic component	
Presence of uveitis	MTX is recommended in cases of uveitis associated with JIA that do not respond to first-line topical treatment ¹⁵	

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; RF, rheumatoid factor; GC, glucocorticoid; MTX, methotrexate.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2020)
am 01.07.2020

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
#2	(juvenile):ti,ab,kw
#3	(arthrit* OR oligoarthritis* OR polyarthritis*):ti,ab,kw OR (still* AND disease):ti,ab,kw
#4	#2 AND #3
#5	(JIA OR pJIA):ti,ab,kw
#6	#1 OR #4 OR #5
#7	#6 with Cochrane Library publication date Between Jul 2015 and Jul 2017

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 01.07.2020

#	Suchfrage
1	Arthritis, Juvenile[mh]
2	juvenile[tiab]
3	arthrit*[tiab] OR oligoarthritis*[tiab] OR polyarthritis*[tiab] OR (still*[tiab] AND disease[tiab])
4	#2 AND #3
5	JIA[tiab] OR pJIA[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab]

	OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
8	(#7) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.07.2020

#	Suchfrage
1	Arthritis, Juvenile[mh]
2	juvenile[tiab]
3	arthrit*[tiab] OR oligoarthrit*[tiab] OR polyarthrit*[tiab] OR (still*[tiab] AND disease[tiab])
4	#2 AND #3
5	JIA[tiab] OR pJIA[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A, Larbre JP, Mainbourg S, Duquesne A, et al.** The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rheumatology* 2020 [Epub ahead of print].
2. **Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, De Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al.** Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc)* 2016;84(3):177.
3. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR).** Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis; S2k-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 027-020. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 30.06.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2019-12_01.pdf.
4. **Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al.** Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16(1):46.
5. **Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al.** 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(6):846-863.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020-B-174

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 13.07.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei Kindern ab 2 Jahren und älter mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA) ist eine gut definierte Untergruppe der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), die sich während der ersten sechs Erkrankungsmonate mit einer Arthritis in mehr als vier Gelenken, meist symmetrisch manifestiert (1). Betroffen sind überwiegend Mädchen im Alter ab 2 bis 16 Jahren. Meist ist der Test auf den Rheumafaktor negativ. Die Rheumafaktor-positive pJIA befällt bevorzugt Mädchen nach der Pubertät und entspricht klinisch der adulten rheumatoiden Arthritis (1). Unbehandelt kann es bei der pJIA zu Destruktion und Verformung der Gelenke kommen und zusätzlich eine chronische Uveitis auftreten (1;2). Die Krankheitsaktivität wird bei der JIA anhand des JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) gemessen.

Ziel der medikamentösen Therapie ist eine rasche und effektive Entzündungskontrolle mit Induktion und Erhalt einer Remission, Vermeidung von krankheits- und/oder therapiebedingten Folgeschäden sowie die Gewährleistung einer möglichst störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung (2).

Zunächst werden nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) wie Ibuprofen oder Naproxen zur Entzündungshemmung eingesetzt, aber der Krankheitsverlauf erfordert in der Regel immer eine spezifische medikamentöse Therapie (disease modifying antirheumatic drugs = DMARDs). Diese Therapie soll rechtzeitig begonnen werden und als Mittel der Wahl ist das konventionelle synthetische DMARD (csDMARD) Methotrexat (MTX) anzusehen und bei unzureichendem Ansprechen auch Hemmstoffe des Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF α -Blocker) wie z. B. Etanercept oder Adalimumab.

Methotrexat (MTX) (z. B. MTX HEXAL 2,5 mg/- 10 mg Tabletten oder MTX-ratiopharm 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) (3;4) ist in der Indikation polyarthritische Formen schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) ab dem dritten Lebensjahr (d. h. ab einem Alter von zwei Jahren) bei Kindern und Jugendlichen zugelassen, wenn das Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war. Die Dosis beträgt 10–15 mg/m² Körperoberfläche/Woche und wird **einmal pro Woche** verabreicht. Die Therapie sollte frühzeitig bei der Diagnosestellung einer pJIA eingesetzt werden. Das Behandlungsziel besteht im frühzeitigen Erreichen und der Erhaltung einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität („Treat-to-target“). Wegen der Verträglichkeit wird nicht selten die subkutane Gabe verordnet.

Wenn MTX nicht ausreichend wirksam ist, kommen biologische DMARDs (bDMARDs) v. a. die TNF α -Blocker Etanercept oder Adalimumab in Frage und neuerdings auch Tocilizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 6 (2;5).

Etanercept (z. B. Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze) ist ein löslicher TNF- α -Rezeptor, der TNF α bindet und zur Behandlung der Polyarthrititis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von

Kontaktdaten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.07.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
<p>zwei Jahren zugelassen, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben oder eine MTX-Behandlung nicht vertragen. Die Dosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) zweimal wöchentlich oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) und die Substanz wird als subkutane Injektion verabreicht (6).</p> <p>Adalimumab (Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) ist ein monoklonaler Antikörper, der Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-α) bindet und in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven polyartikulären JIA ab zwei Jahre zugelassen ist, die nur unzureichend auf ein oder mehrere DMARDs angesprochen haben. Bei Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, kann es als Monotherapie angewendet werden (7).</p> <p>Tocilizumab (RoActemra® Fertigspritze) (8) ist ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 6 (IL6) und in Kombination mit MTX zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren mit pJIA zugelassen, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. Die Dosis beträgt 162 mg subkutan einmal alle zwei Wochen bei einem Körpergewicht von > 30 kg und einmal alle drei Wochen bei einem Körpergewicht von < 30 kg.</p> <p>Abatacept (ORENCIA® Injektionslösung in einer Fertigspritze) ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) und einem modifizierten Fc-Teil des humanen Immunglobulins G1 (IgG1), das auf der Oberfläche von antigen-präsentierenden Zellen an CD80 und CD86 bindet und den costimulatorischen Signalweg der Aktivierung der T-Lymphozyten so moduliert, dass die antigenspezifische Produktion von TNFα, Interferon-γ und Interleukin-2 durch T-Lymphozyten vermindert wird. Es ist für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren mit pJIA in einer Dosis von 50 mg (Gewicht 10 bis 25 kg) bzw. 87,5 mg Körpergewicht 25 kg bis < 50 kg) zugelassen und wird intravenös oder subkutan einmal wöchentlich verabreicht (9). Es wird nur selten in der Indikation eingesetzt und gehört trotz Zulassung nicht zur Standardtherapie und gilt als Reservemedikament.</p> <p>Vergleichende Studien</p> <p>In zwei offenen „head to head“-Studien zeigte sich die Kombination aus MTX mit Etanercept bzw. MTX mit dem monoklonalen Antikörper gegen TNFα Infliximab, der für die Indikation pJIA nicht zugelassen ist, der Monotherapie mit MTX gegenüber als überlegen, allerdings jeweils mit Bias zugunsten der TNFα-Blockerhaltigen Kombinationen (2;10;11).</p> <p>Zu Etanercept und Adalimumab stehen deutsche Registerdaten zu mehr als 4000 Patienten im Kindesalter und Jugendalter zur Verfügung (2), die Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität geben (12). In einer Zusammenstellung von Daten der Kinderkerndokumentation, des BIKER- sowie des JUMBO-Registers wurden 1414 Patienten unter Etanercept-Therapie sowie 320 unter Adalimumab-Therapie mit 1455 Patienten verglichen, die ausschließlich mit MTX behandelt wurden (2). Es zeigte sich kein signifikant erhöhtes Risiko für Malignome im Vergleich zur MTX-Gruppe. Aber bei den bDMARDs waren häufiger schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Vergleich zur MTX-Gruppe zu verzeichnen. Zudem traten in der Etanercept-Gruppe signifikant häufiger chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Uveitiden auf (2;13).</p> <p>In einer Auswertung des deutschen BIKER-Register wurden pädiatrische Patienten mit pJIA (Rheumafaktor-positiv und -negativ), aber auch mit extended Oligoarthritis untersucht, die von 2011 bis 2015 mit</p>

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.07.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.

den zugelassenen bDMARDs Adalimumab (n = 236), Etanercept (n = 419) oder Tocilizumab (n = 74) behandelt wurden (14). Im Vergleich zur Etanercept-Kohorte war die Krankheitsausprägung (JADAS-Index) in der Adalimumab-Kohorte zu Beginn der Therapie geringer. Zu Studienbeginn erhielten 302 Patienten (72 %) in der Etanercept-Kohorte, aber nur 127 (54 %) in der Adalimumab-Kohorte und 34 (46 %) in der Tocilizumab-Kohorte eine gleichzeitige Therapie mit MTX. Es gab keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit der bDMARDs bei first line oder second line Einsatz. Nach 24 Monaten wurde die minimale JADAS-Krankheitsaktivität bzw. die eine JADAS-Remission erreicht (Adalimumab 52,4 % bzw. 27,9%; Etanercept 61,3 % bzw. 34,8 %; Tocilizumab 52,4 % bzw. 27,9 %). Die Behandlung wurde oft abgesetzt, bei Adalimumab 60,4%, bei Etanercept 49,4 %, und bei Tocilizumab 31,1 %. Alle drei bDMARDs zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit bei pJIA (14).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung juveniler idiopathischer Arthritis die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Als wichtigen Standard gilt für die Therapie der pJIA die frühzeitige Behandlung mit MTX einmal pro Woche. Diese sollte immer als erstes nach Diagnosestellung eingesetzt werden. Die Wirkung tritt verzögert auf.

Ist unter der MTX-Therapie die Wirksamkeit unzureichend oder wird MTX nicht vertragen, ist ein TNF α -Blocker (Etanercept oder Adalimumab) eine gute Zweitlinientherapie und als Mittel der Wahl für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Für Etanercept gibt es bei Kindern deutlich mehr Erfahrung und publizierte Daten.

Nach Empfehlungen der AWMF-Leitlinie (2) sollte bei der Wahl zwischen Etanercept und Adalimumab das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigt werden. Bei Vorliegen einer Uveitis sollte in Übereinstimmung mit der aktuellen AWMF-Leitlinie Diagnostik und antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis (15) Adalimumab eingesetzt werden, da dies bei MTX-refraktärer Uveitis der TNF α -Blocker der Wahl ist (16).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist bei pJIA MTX einmal pro Woche in Kombination mit Etanercept oder Adalimumab anzusehen. Bei MTX-Unverträglichkeit ist auch einer der beiden TNF α -Blocker in Monotherapie als Mittel der Wahl anzusehen. Aber die Therapie mit einem TNF α -Blocker ist auch mit einer höheren Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden als die Monotherapie mit MTX. Bei Vorliegen einer Uveitis ist Adalimumab Etanercept vorzuziehen.

Für Tocilizumab gibt es noch keine umfangreichen Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen mit pJIA, aber wahrscheinlich ist der Therapieeffekt ähnlich dem der TNF α -Blocker zu bewerten. Deshalb kann mit etwas weniger Evidenz auch Tocilizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden.

Somit sind als zweckmäßige Vergleichstherapie der pJIA die bDMARDs Etanercept, Adalimumab und Tocilizumab zu benennen.

Kontaktdaten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.07.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
Literatur
1. Horneff G: Entzündliche Gelenkerkrankungen. Monatsschr Kinderheilkd 2018; 166: 572-584.
2. Oommen PT, Schütz C: S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020l_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2019-12_01.pdf (letzter Zugriff: 10. Juli 2020). Federführend herausgegeben von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ); AWMF-Register Nr. 027-020. Stand: November 2019.
3. Hexal AG: Fachinformation "MTX HEXAL® Tabletten". Stand: Februar 2019.
4. Ratiopharm GmbH: Fachinformation "MTX-ratiopharm® Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: März 2020.
5. Niehues T, Ozgur TT: The Efficacy and Evidence-Based Use of Biologics in Children and Adolescents: Using Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins as Treatments. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 703-710.
6. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze". Stand: November 2019.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation "Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: November 2019.
8. Roche Pharma AG: Fachinformation "RoActemra® Fertigspritze". Stand: April 2020.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Fachinformation "ORENCIA® Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Dezember 2019.
10. Wallace CA, Ringold S, Bohnsack J et al.: Extension study of participants from the trial of early aggressive therapy in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2014; 41: 2459-2465.
11. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ et al.: Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2012; 64: 2012-2021.
12. Klotsche J, Minden K, Thon A et al.: Improvement in health-related quality of life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014; 66: 253-262.
13. Minden K, Niewerth M, Zink A et al.: Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. Rheumatology (Oxford) 2012; 51: 1407-1415.
14. Horneff G, Klein A, Klotsche J et al.: Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. Arthritis Res Ther 2016; 18: 272.
15. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C et al.: S2k-Leitlinie „Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/045-012l_S2k_Diagnostik_antientzuendliche_Therapie_Uveitis_bei_juveniler_idiopathischer_Arthritis_2018-02_01.pdf (letzter Zugriff: 10. Juli 2020). Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)

Kontakt Daten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.07.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR); AWMF-Register Nr. 045-012. Stand: Januar 2018.
16. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP et al.: Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med 2017; 376: 1637-1646.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-174**

Kontaktdaten

[keine Nennung der konkreten Fachgesellschaft]

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei Kindern ab 2 Jahren und älter mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Leitlinien-gerechte Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis wurde erst kürzlich aktualisiert. Zu Details verweisen wir gerne auf die frei verfügbare AWMF-S2k- Leitlinie „Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis“, Registernummer 027-020:
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-020.html>

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis sind eine frühzeitige Diagnosestellung und Zuweisung der Patienten an Ärzte und Ärztinnen mit Fachkompetenz und Erfahrung in der Behandlung der JIA. In der Literatur liegen Hinweise vor, dass die frühzeitige Diagnosestellung einer JIA wesentlich sein kann für den Verlauf der Erkrankung. So konnte an prospektiv untersuchten JIA-Inzptionskohorten gezeigt werden, dass sich mit Abnahme der Zeitdauer vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung die Wahrscheinlichkeit für das frühe Erreichen einer inaktiven Erkrankung erhöht [1;2].

Die Behandlung der JIA zielt auf eine rasche und effektive Entzündungskontrolle mit Remissionsinduktion/-erhalt, Vermeidung von krankheits- und/oder therapiebedingten Folgeschäden sowie die Gewährleistung einer möglichst störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung, optimalen Alltagsfunktion, Lebensqualität und Teilhabe der betroffenen Kinder und Jugendlichen.

Der Behandlungsstandard umfasst zunächst eine **optionale Therapie mit NSAR** (z.B. Naproxen) für die keine sehr hohe Evidenz, aber ein Expertenkonsens vorliegt [3].

Als Überbrückungstherapie bis zum Wirken eines Basismedikaments werden bei aktiver Arthritis **intraartikuläre** und/oder bei hoher Krankheitsaktivität **systemische Glukokortikoide** eingesetzt. Insgesamt soll ein langfristiger Einsatz von Glukokortikoiden vermieden werden [4;5].

Bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, hohem oder wiederholtem Steroidbedarf soll

Kontaktdaten
[keine Nennung der konkreten Fachgesellschaft]
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
Methotrexat (MTX) bei polyartikulärer JIA eingesetzt werden [6].
Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z.B. MTX) sollte bei der polyartikulären JIA TNF-Inhibition eingesetzt werden. Die Wahl des TNF-Blockers sollte das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigen [7-10].
Bei Versagen eines DMARD kann Abatacept eingesetzt werden. Alternativ liegen gute Daten und ein Expertenkonsens von 82% für den Einsatz von Tocilizumab bei MTX-refraktärer polyartikulärer verlaufender JIA. Die kann entweder alternativ zu einem TNF-Blocker oder nach unzureichendem Ansprechen auf einen TNF-Blocker erfolgen [11;12]
Die Pfeiler der nicht-medikamentösen Therapie der JIA umfassen eine symptomorientierte Physio- und/oder Ergotherapie, körperliche Aktivität sowie eine kontinuierliche multidisziplinäre psychosoziale Versorgung der Kinder und ihrer Familien [13-15]. Hierzu gehören neben psychologischer Unterstützung auch sozialpädagogische Maßnahmen wie Alltagsbewältigung, Patientenschulung, Selbstmanagement und schließlich eine strukturierte Transition in eine internistische-rheumatologische Betreuung mit Erreichen des Erwachsenenalters [16].
Die Versorgungspraxis ist in Deutschland regional sehr unterschiedlich. Eine Versorgungslandkarte, in der eine kinder- und jugendrheumatologische Versorgung gewährleistet ist, findet sich hier: https://www.gkjr.de/versorgungslandkarte/
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung juveniler idiopathischer Arthritis die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.
Bei der Wahl der TNF-blockierenden Substanzen bei MTX-refraktärer Polyarthritits werden extraartikuläre Organbeteiligungen wie eine JIA-assoziierte Uveitis mit in die Entscheidungen mit einbezogen. Hierfür existieren Daten und eine Zulassung für die Substanz Adalimumab, die in einer solchen Situation bevorzugt eingesetzt werden sollte [17].
Literatur
1. Oen K, Tucker L, Huber AM. et al. Predictors of early inactive disease in a juvenile idiopathic arthritis cohort: results of a Canadian multicenter, prospective inception cohort study. Arthritis Rheum 2009;61:1077–86.
2. Sengler C, Klotsche J, Niewerth M et al. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort. RMD Open. 2015 Dec

Kontaktdaten
[keine Nennung der konkreten Fachgesellschaft]
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
8;1(1):e000074.
3. Eccleston C, Cooper TE, Fisher E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017;8:CD012537.
4. Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2004; 43: 1288-1291.
5. Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, et al. 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. <i>Scand J Rheumatol</i> 1996; 25: 24-27.
6. Beukelman T, Ringold S, Davis TE. Disease-modifying anti-rheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA-registry. <i>J Rheumatol.</i> 2012 September ; 39(9): 1867–1874.
7. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. <i>Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med</i> 2000; 342: 763-769.
8. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2008; 58: 1496-1504.
9. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med</i> 2008; 359: 810-820.
10. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of Adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related Arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 2015; 67: 1503-12.
11. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. <i>Lancet</i> 2008; 372: 383-391.
12. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2015; 74: 1110-1117.
13. Singh-Grewal D, Wright V, Bar-Or O, et al. Pilot study of fitness training and exercise testing in polyarticular childhood arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2006; 55: 364-372.

Kontaktdaten
[keine Nennung der konkreten Fachgesellschaft]
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
14. Lelieveld OT, Armbrust W, van Leeuwen MA., et al. Physical Activity in Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Oct 15; 59(10): 1379-1384.
15. Erhart M, Weimann A, Bullinger M, et al. Psychische Komorbidität bei chronisch somatischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. <i>Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz</i> , January 2011, Volume 54, Issue 1, 66-74.
16. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017 Apr; 76(4): 639-646.
17. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile idiopathic Arthritis. <i>N Engl J Med</i> 2017 Apr 27;376(17):1637-1646.
18. Oommen PT, Hinze C, Holzinger D, et al. Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) – Aktualisierung der interdisziplinären AWMF-S2k-Leitlinie „Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis“; <i>Arthritis und Rheuma 2020, submitted</i>



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: Tofacitinib – Indikation jPsA

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Tofacitinib
[jPsA ab 2 Jahren]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	<u>Zugelassenes (neues) Anwendungsgebiet laut positive Opinion:</u> indicated for the treatment of [...] juvenile psoriatic arthritis (PsA) in patients 2 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with DMARDs. Tofacitinib can be given in combination with methotrexate (MTX) or as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate
Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD)	
Methotrexat L01BA01 generisch	– Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.
Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept L04AB01 Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche	<u>Juvenile idiopathische Arthritis</u> Behandlung der Polyarthrititis (Rheumafaktorpositiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthrititis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen <u>ab dem Alter von 12 Jahren</u>, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen. Enbrel wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht.
Systemische steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide) (beispielhafte Aufzählung)	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Prednisolon H02AB06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) • Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Prednison H02AB07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) • Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Triamcinolon H02AB08 Volon®	<ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität); ○ Reaktive Arthritiden; • Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis.
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID)	
z.B. Acemetacin M01AB11 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrit) <u>Kinder und Jugendliche</u> Eine Anwendung von Acemetacin Heumann bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.
z.B. Ibuprofen generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrit)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Tofacitinib

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 3. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	23
Referenzen.....	25

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DMARD	Krankheitsmodifizierende Antirheumatika
ERA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IL-17i	Interleukin-17 Inhibitor
IL-12/23i	Interleukin-12/23 Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
jPsA	Juvenile Psoriasis-Arthritis
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAR/NSAID	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
OSM	Oral Small Molecules (z.B. Methotrexat, Sulfasalazin, Cyclosporin, Leflunomid, Apremilast)
PsA	Psoriasis-Arthritis
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitoren
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (jPsA) bei Patienten ab 2 Jahren, die unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *juvenile Psoriasis-Arthritis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.07.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 423 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es liegen keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte im Anwendungsgebiet vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Song GG et al., 2021 [7].

Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to assess the relative efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)

Methodik

Population:

- patients with SJIA

Intervention/Komparator:

- Netzwerkmetaanalyse: canakinumab, anakinra, tocilizumab, and rilonacept

Endpunkte:

- ACRpedi30, SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to April 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five RCTs that included 286 patients

Charakteristika der Population & Qualität der Studien:

Table 1. Characteristics of individual studies included in the network meta-analysis.

A.

Study [Ref]	Country	Total number	Drugs	Patient number	Modified ACRpedi30 ^a	SAE	Follow-up time point for evaluation	Follow-up period	Jadad score
Ilowite, 2014 [6]	USA	71	Rilonacept	36	26	1	4 weeks	24 weeks	4
			Placebo	35	13	1			
Lovell, 2013 [7]	USA	24	Rilonacept	17	6	1	1 month	1 month	4
			Placebo	7	2	0			
De Benedetti, 2012 [8]	Italy	112	Tocilizumab	75	57	4	4 weeks	12 weeks	4
			Placebo	37	3	0			
Ruperto, 2012 [9]	Italy	84	Canakinumab	43	36	2	1 month	1 month	4
			Placebo	41	4	2			
Quartier, 2011 [10]	France, Belgium, USA	24	Anakinra	12	8	0	1 month	1 month	4
			Placebo	12	1	0			

^aModified American College of Rheumatology paediatric 30 response varied between ACRpedi30 response plus absence of fever, and an ACRpedi30 response together with no fever over the past 8 days and 50% decrease or normalization of both ESR and CRP levels.

B.

Comparison	Study number	Patient number
Anakinra	1	12
Canakinumab	1	43
Rilonacept	2	53
Tocilizumab	1	75
Placebo	5	103

Studienergebnisse:

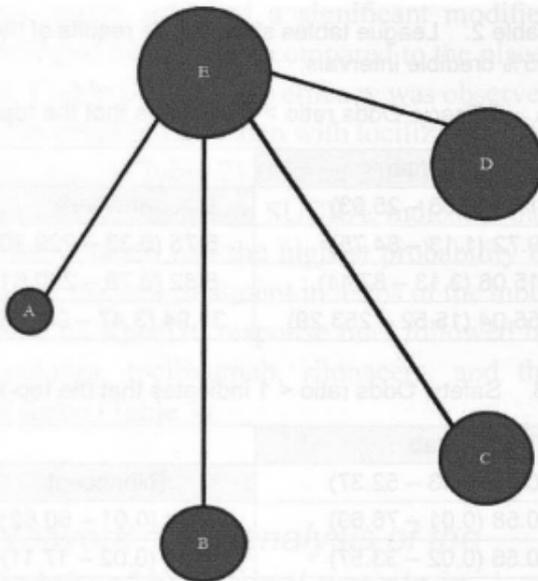


Figure 1. Evidence network diagram of network meta-analysis comparisons. The width of each edge is proportional to the number of randomized controlled trials comparing each pair of treatments, and the size of each treatment node is proportional to the number of randomized participants (sample size). (A) Anakinra, (B) Canakinumab, (C) Rilonacept, (D) Tocilizumab, (E) Placebo.

- Canakinumab was the most effective treatment for sJIA (odds ratio, 55.04; 95% credible interval, 15.52 - 253.29).
- A greater efficacy was observed with canakinumab than with tocilizumab and rilonacept.
- All interventions achieved a significant modified American College of Rheumatology Pediatric 30 (ACRpedi30) response compared to the placebo.
- The ranking probability, based on the surface under the cumulative ranking curve, indicated that canakinumab had the highest probability of being the best treatment in terms of the modified ACRpedi30 response rate, followed by anakinra, tocilizumab, rilonacept, and the placebo.
- No significant differences were observed in the incidence of serious adverse events after treatment with canakinumab, anakinra, tocilizumab, rilonacept, or the placebo

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients with sJIA, canakinumab had the highest probability of being the best treatment in terms of the modified ACRpedi30 response rate; neither of the tested biological agents were associated with a significant risk of serious adverse events.

Shi CL et al., 2021 [6].

Comparative Efficacy and Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis.

Fragestellung

To comprehensively compare and rank different NSAIDs in the treatment of children and adolescents with JIA, we conducted a systematic review and network meta-analysis.

Methodik

Population:

- JIA

Intervention/ Komparator:

- NSAID with placebo or another NSAID

Endpunkte:

- Efficacy (number of patients who had improvement in symptoms of arthritis) and safety (the number of patients who experienced adverse events)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via PubMed), EMBASE, and the Cochrane Library were searched for RCTs published from January 1, 1965, to January 1, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight eligible RCTs involving 1112 patients with JIA addressing 9 interventions

Charakteristika der Population:

Table I Randomized Controlled Trials Included in the Systematic Review and Network Meta-analysis of Efficacy and Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Juvenile Idiopathic Arthritis

Study, year	Size of sample (t1/t2/t3)	Mean age (y) (t1/t2/t3)	Subtype	Mean duration (y) t1/t2/t3 (wk)	Treatment			Concomitant therapy			Treatment duration (wk)
					t1	t2	t3	DMARDs (%)	Biologic agents (%)	CS (%)	
Foeldvari, <i>et al.</i> [14], 2009	77/82/83	10.4/10.2/10.4	pJIA, oJIA	2.71 (2.8)/ 3.77 (3.4)/ 3.41 (3.2)	Celecoxib 3 mg/kg bid	Celecoxib 6 mg/kg bid	Naproxen 7.5 mg/kg	50.6/47.6/51.8	0/3.7/3.6	NA	12
Reiff, <i>et al.</i> [15], 2006	109/100/101	9.7/9.4/10.7	pJIA, oJIA	4.0 (3.6)/ 3.4 (3.0)/ 3.7 (3.3)	Rofecoxib 0.3 mg/kg qd	Rofecoxib 0.6 mg/kg	Naproxen 7.5mg/kg	53.2/51.0/45.5	NA	19.3/22/14.9	12
Ruperto, <i>et al.</i> [16], 2005	73/74/78	8.9/9.0/7.5	pJIA, oJIA	3.47 (3.4)/ 2.5 (2.8)/ 2.31 (2.1)	Meloxicam 0.125 qd	Meloxicam 0.25 mg/kg	Naproxen 5 kg	24.7/28.4/37.2	NA	NA	12
Edward, <i>et al.</i> [17], 1990	92,1:1	7.7	pJIA, oJIA, sJIA	NA	Ibuprofen 30-40 mg/kg/d	Aspirin 60-80 mg/kg/d	—	0	0	NA	12
Haapasaari, <i>et al.</i> [18], 1983	45,1:1:1	N/A	pJIA, oJIA, sJIA	NA	Diclofenac 2-3 mg/kg/d	Aspirin 50-100 mg/kg/d	Placebo	NA	NA	NA	2
Morteo, <i>et al.</i> [19], 1987	26,1:1.06	8.5	pJIA	2.7/1.6	Piroxicam* 12.5 mg/kg/d	Naproxen —	—	NA	NA	11.5	12
Kvien, <i>et al.</i> [20], 1984	80,1:1	10.2	pJIA, oJIA	1.0/1.3	Naproxen 10 mg/kg/d	Aspirin 75 mg/kg/d	—	0	0	0	24
Levinson, <i>et al.</i> [21], 1977	107,1:1.02	9.2	pJIA, oJIA sJIA	3.7/3.4	Tolmetin 15 mg/kg/d	Aspirin 50 mg/kg/d	—	NA	0	0	12

End points for all studies were efficacy and adverse events. NA: not applicable; pJIA: polyarticular juvenile idiopathic arthritis; oJIA: oligoarticular juvenile idiopathic arthritis; sJIA: systemic juvenile idiopathic arthritis; DMARDs: disease-modifying anti-rheumatic drugs; CS: corticosteroid; AEs: adverse events. *Piroxicam dose. 15-30 kg: 5 mg/kg/d; 31-45 kg: 10 mg/kg/d; 46-55 kg: 15 mg/kg/d.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Edward H 1990	+	+	+	?	?	+	-
Foeldvari 2009	+	?	+	?	+	+	?
Haapasaari 1983	?	+	+	?	?	+	-
Kvien 1984	?	+	+	?	?	+	-
Levinson 1977	?	?	+	?	?	+	?
Morteo 1987	?	?	+	?	?	+	-
Reiff 2006	+	+	+	?	+	+	?
Ruperto 2005	?	?	+	?	+	+	?

Studienergebnisse:

- Efficacy:
 - There were no significant differences between any two NSAIDs regarding efficacy. In terms of efficacy, celecoxib (6 mg/kg bid) had the highest probability of being most effective (SUCRA = 76.4%), while two doses of meloxicam ranked last.
- Safety:
 - Nine NSAIDs (celecoxib, rofecoxib, meloxicam, naproxen, ibuprofen, aspirin, diclofenac, piroxicam, and tolmetin) were directly compared with at least one other active drug. There were no significant differences between any two NSAIDs regarding safety. Ranking probability based on SUCRA values indicated that rofecoxib (0.3 mg/kg/d) had the highest probability of being the safest treatment (SUCRA=33.0%), followed by piroxicam (SUCRA =35.5%). Tolmetin and aspirin appeared to have the worst safety probability (SUCRA=82.3% and 82.0%, respectively).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this Bayesian network meta-analysis involving eight RCTs with low quality of evidence showed that, in terms of efficacy, celecoxib (6 mg/kg bid) ranked best among the four NSAIDs (celecoxib, rofecoxib, meloxicam, and naproxen). In terms of safety, rofecoxib, piroxicam, and meloxicam may be better than others. However, the limitations of the study and suboptimal quality of evidence bar us from making strong conclusions about the comparative efficacy or safety of NSAIDs used to treat JIA. Further well-designed RCTs are needed to figure out the best NSAID for JIA.

Cabrera N et al., 2020 [1].

The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials.

Fragestellung

To assess the net benefit of biological agents (BA) used in JIA.

Methodik

Population:

- paediatric population, both sexes, aged <19 years old and diagnosed with JIA disease. All JIA subgroups were eligible.

Intervention/Komparator:

- comparing BAs alone or in combination with conventional synthetic DMARDs or CS vs placebo or standard treatments

Endpunkte:

- Response or relapse ACRpedi30, SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE via PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials and ClinicalTrials.gov register up to 12 March 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias Tool from The Cochrane Collaboration

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included 19 trials: 11 parallel RCTs (754 patients) and 8 withdrawal RCTs (704 patients)

Charakteristika der Population:

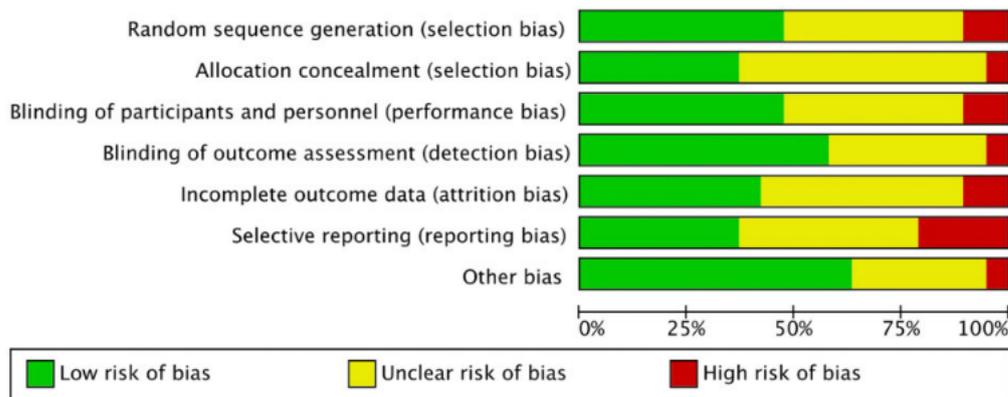
TABLE 1 Characteristics of included studies

First author, year	Ref.	bDMARD	Trial type	Efficacy outcome	Randomized period ^b	JIA subtypes	Randomized patients ^c	Age (s.d.), (years)	Disease duration ^d
Lovell <i>et al.</i> , 2000	[21]	Etanercept	wRTC	JIA flare	16	OA, PA and SoJIA	51	10.5	5.8
Ruperto <i>et al.</i> , 2007	[22]	Infliximab	pRCT	ACRpedi30	14	OA, PA and SoJIA	122	11.2 (4.0)	3.9 (3.5)
Lovell <i>et al.</i> , 2008	[23]	Adalimumab	wRTC	JIA flare	32	PA JIA	133	11.2 (3.7)	3.7 (3.7)
Ruperto <i>et al.</i> , 2008	[24]	Abatacept	wRTC	JIA flare	24	PA JIA	122	12.3 (3.0)	3.9 (3.6)
Yokota <i>et al.</i> , 2008	[25]	Tocilizumab	wRTC	JIA flare	12	SoJIA	44	8.3 (4.4)	2.1 (1)
Ilowite <i>et al.</i> , 2009	[26]	Anakinra	wRTC	JIA flare	16	OA, PA and SoJIA	50	11.0	4.1
Quartier <i>et al.</i> , 2011	[27]	Anakinra	pRCT	ACRpedi30 ^e	4	SoJIA	24	8.5 (4.5)	3.7 (2.7)
Tynjala <i>et al.</i> , 2011 ^a	[28]	Infliximab	pRCT ^a	ACRpedi30	54	Early PA JIA	60	10.3 (3.3)	0.3 (0.1)
De Benedetti <i>et al.</i> , 2012	[29]	Tocilizumab	pRCT	ACRpedi30 ^e	12	SoJIA	112	9.6 (4.5)	5.4 (4.2)
Horneff <i>et al.</i> , 2012	[30]	Adalimumab	pRCT	ACRpedi30 ^e	12	Jo AS	32	15.3 (1.6)	3.2 (2.3)
Ruperto <i>et al.</i> , 2012	[31]	Canakinumab	pRCT	ACRpedi30 ^e	2	SoJIA	84	8.5	2.2
Ruperto <i>et al.</i> , 2012	[31]	Canakinumab	wRTC	JIA flare	56	SoJIA	100	8.0	2.3
Wallace <i>et al.</i> , 2012	[32]	Etanercept	pRCT	ACRpedi70	26	Early PA JIA	85	10.5 (4.4)	0.4 (0.1)
Lovell <i>et al.</i> , 2013	[33]	Rilonacept	pRCT	ACRpedi30 ^e	4	SoJIA	24	12.6 (4.3)	3.1
Ilowite <i>et al.</i> , 2014	[34]	Rilonacept	pRCT	ACRpedi30	4	SoJIA	71	10.0 (4.5)	2.6 (3.4)
Brunner <i>et al.</i> , 2015	[35]	Tocilizumab	wRTC	JIA flare	24	OA and PA JIA	166	11.0 (4.0)	4.2 (3.7)
Burgos-Vargas <i>et al.</i> , 2015	[36]	Adalimumab	pRCT	ACRpedi30	12	ERA JIA	46	12.9 (2.9)	2.6 (2.3)
Horneff <i>et al.</i> , 2015	[37]	Etanercept	wRTC	JIA flare	24	ERA JIA	38	13.4 (2.4)	3.2 (2.8)
Hissink Muller <i>et al.</i> , 2017	[38]	Etanercept	pRCT	Inactive disease	12	OA, PA PsA JIA	94	9.2	0.6
Total					360		1458	10.8 (3.7)	3.0 (2.6)

^aRCT in open label fashion; ^btreatment duration in weeks in randomized period of studies; ^ctotal number of patients who were randomized; ^ddisease duration in weeks (s.d.); ^eACRpedi30 including fever; ^fuse ASAS40 for the primary outcome but inform also the ACRpedi30. ACRpedi30: ACR paediatric score 30%; bDMARD: biologic DMARD; pRCT: randomized placebo-controlled trial; wRTC: withdrawal randomized controlled trial. ERA: enthesitis-related arthritis; PA: polyarticular; SoJIA: systemic-onset JIA.

Qualität der Studien:

FIG. 2 Review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies



Studienergebnisse:

- The net benefit ranged from 2.4% (adalimumab) to 17.6% (etanercept), and from 2.4% (etanercept) to 36.7%, (abatacept) in parallel and withdrawal trials assessing non-systemic JIA, respectively.
- In the systemic JIA category, the net benefit ranged from 22.8% (rilonacept) to 70.3% (canakinumab), and from 32.3% (canakinumab) to 58.2% (tocilizumab) in parallel and withdrawal trials, respectively

Anmerkung/Fazit der Autoren

We present a net benefit model adapted to summarize data from RCTs performed on BAs in JIA disease. The results suggest that a greater number of patients experienced therapeutic success without SAE in the SoJIA category compared with the BAs for non-systemic JIA categories. Baseline risk, design of trial and JIA categories impact the measure of net benefit of BAs in JIA patients.

3.4 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), 2019 [3].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen; S2k-Leitlinie, Langfassung.

Zielsetzung/Fragestellung

Das Ziel der hier vorgestellten Leitlinie ist es, vor dem Hintergrund der wachsenden Therapieoptionen nach aktuellem Wissensstand evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen für die Behandlung der verschiedenen Formen der JIA in Deutschland zu geben.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Therapie der jPsA und der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind nicht eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine

LoE/GoR

- Keine

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine schematische Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt.

Empfehlungen

(...) „Die jPsA nimmt etwa 6-8 % aller Fälle von juveniler Arthritis ein [126, 127]. Die Arthritis geht der Psoriasis der Haut bei etwa der Hälfte der Kinder voraus [128]. Dies macht die Diagnose und Klassifizierung als jPsA oft sehr schwierig.“ (...)

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie:

Für die adulte PsA wurden sowohl EULAR-Empfehlungen [137] als auch GRAPPA-Empfehlungen [138] publiziert. Für die Behandlung Erwachsener stehen geprüft wirksame Medikamente zur Verfügung [81]. **Leitlinien zur Behandlung der jPsA stehen nicht zur Verfügung. Die Leitlinie der deutschen GKJR zur juvenilen idiopathischen Arthritis berücksichtigt in Teilen auch die jPsA [139]. Aufgeführt werden für die jPsA aber lediglich Methotrexat und das Evidenzniveau bezieht sich auf die polyartikuläre JIA (Level 1). Internationale Therapieempfehlungen für die JIA unterscheiden zwischen**

polyartikulärem Verlauf, oligoartikulärem Verlauf, systemische JIA (Still-Syndrom) und Vorliegen einer Sakroiliitis bei der bei Versagen von NSAR unmittelbar Biologika empfohlen werden [140-143]. Therapieziele sind die Remission der Erkrankung. Bei Nichterreichen soll eine Änderung des Therapiekonzeptes oder eine Angleichung der symptomatischen Therapie erfolgen.

In Ermangelung gesicherter Daten ist eine individuelle Manifestationsbeurteilung des Patienten und daraus folgende individuelle Therapieentscheidung erforderlich. Die Therapie richtet sich nach dem Erscheinungsbild. **Alleinig Etanercept ist für die Anwendung bei der juvenile Psoriasisarthritis ab einem Alter von 12 Jahren gezielt zugelassen.** Adalimumab ist zur Behandlung der Arthritis für polyartikuläre Verläufe ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen. Zugelassene Medikamente für Erwachsene aus der Gruppe der Anti-IL-17-Antikörper (Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab), Anti IL-12/23-Antikörper (Ustekinumab, Guselkumab), Apremilast und/oder andere Biologika und Small Molecular Antagonists (SMA) sind bislang im Kindesalter noch nicht zugelassene Alternativen. **Zumindest zu Secukinumab laufen derzeit Studien zur juvenilen Psoriasisarthritis. Doppelblind placebokontrollierte Studien speziell für die jPsA stehen nicht zur Verfügung. Lediglich für Etanercept erfolgte eine offene Zulassungstudie gezielt an jPsA-Patienten [144].**

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), 2019 [2].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis; S2k-Leitlinie, Langfassung, 3. Auflage.

Zielsetzung/Fragestellung

Das Ziel der hier vorgestellten Leitlinie ist es, vor dem Hintergrund der wachsenden Therapieoptionen nach aktuellem Wissensstand evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen für die Behandlung der verschiedenen Formen der JIA in Deutschland zu geben.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Therapie der jPsA und der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind nicht eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine

LoE/GoR

- Keine

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine schematische Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt.

Empfehlungen

Tab. 4: Übergeordnete Therapieprinzipien	
1	Die JIA umfasst eine heterogene Gruppe von Krankheiten. Dies ist bei der Therapie zu berücksichtigen. Eine kausale Therapie ist aktuell nicht möglich.
2	Kinder und Jugendliche mit Arthritis und Verdacht auf eine JIA sollten innerhalb von sechs Wochen nach Symptombeginn einem Kinder- und Jugendrheumatologen* vorgestellt werden. Die augenärztliche Vorstellung zur Uveitis-Diagnostik soll zeitnah erfolgen.
3	Die Ziele in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit JIA sind die möglichst komplette Symptom- und Entzündungskontrolle, die Verhinderung von Folgeschäden und Begleiterkrankungen, die normale Alltagsfunktion sowie die altersgerechte Entwicklung und möglichst optimale Lebensqualität der Patienten.
4	Kinder und Jugendliche sowie deren Familien sollten koordiniert, problemorientiert und interdisziplinär betreut werden. Die Therapieplanung/-koordination sollte durch einen Kinder- und Jugendrheumatologen* erfolgen.
5	Die Betreuung beinhaltet die Möglichkeit, an einer Patientenschulung teilzunehmen. Die Patienten/Familien sollten Informationen über Selbsthilfeangebote erhalten.
6	In der Behandlung sollten die aktuelle psychosoziale Situation des Kindes und seiner Familie sowie eventuelle Lebenskrisen regelmäßig erfasst und in der Therapieplanung berücksichtigt werden. Die Patienten und ihre Familien sollten einen niedrigschwelligen Zugang zu einem psychosozialen Team haben.
7	Die Festlegung der Behandlungsziele und des therapeutischen Vorgehens sollte im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen den Patienten/Eltern und dem pädiatrischen Behandlungsteam erfolgen.
8	Eine aktive JIA soll so früh wie möglich medikamentös behandelt werden.
9	Die medikamentöse Therapie richtet sich nach Aktivität, Schwere und Risikoprofil der Grunderkrankung.
10	Das Behandlungsziel besteht im frühzeitigen Erreichen und der Erhaltung einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität („Treat-to-target“). Der Kinder- und Jugendrheumatologe steuert die Therapie anhand regelmäßiger Beurteilungen des Therapieansprechens mit krankheitsspezifischen, evaluierten Messinstrumenten.
11	Behandelnde kinder- und jugendrheumatologische Einrichtungen sollten an qualitätssichernden Maßnahmen sowie Pharmakovigilanzregistern teilnehmen.
12	Zur Sicherstellung der Behandlungskontinuität und eines bestmöglichen Outcomes sollten Jugendliche und junge Erwachsene mit JIA geplant, gut vorbereitet und mit allen notwendigen Informationen zum bisherigen Krankheitsverlauf in die internistisch-rheumatologische Weiterbetreuung übergeben werden (Transition).

**Hierbei handelt es sich um einen Kinder- und Jugendarzt mit der Zusatzbezeichnung Kinder-Rheumatologie oder einen Kinder- und Jugendarzt mit entsprechender fachlicher Erfahrung.*

Medikamentöse Therapie:

Empfehlung 1:

NSAR sollten bei allen Subtypen der JIA zur Symptomverbesserung einer aktiven Arthritis als initiale oder begleitende Therapie eingesetzt werden.

Konsensstärke: 83 %

Empfehlung 2:

Eine intraartikuläre Injektion von kristalloidem Glukokortikoid (Triamcinolonhexacetonid) sollte zur Therapie der aktiven Arthritis bei JIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 3:

Glukokortikoide in systemischer Applikation sollten bei hoher Krankheitsaktivität für nicht-systemische und systemische Verlaufsformen der JIA eingesetzt werden.

Ein langfristiger Einsatz soll wegen unerwünschter Wirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen nicht erfolgen.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 4:

Methotrexat (MTX) soll bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, hohem oder wiederholtem Steroidbedarf oder polyartikulärer JIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96%

MTX kann auch bei sJIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96 %

MTX sollte nicht zur Behandlung der isolierten axialen EAA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 80 %

Empfehlung 5:

Sulfasalazin kann bei der peripheren Arthritis der Enthesitis-assoziierten Arthritis eingesetzt werden.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 6:

Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z.B. MTX) sollte bei der nicht-systemischen JIA und kann bei der systemischen JIA TNF-alpha Inhibition eingesetzt werden.

Die Wahl des TNF-Blockers sollte das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigen.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 7:

Abatacept kann bei Patienten mit polyartikulärer JIA bei Versagen eines DMARDs eingesetzt werden.

Konsensstärke: 87 %

Empfehlung 8:

Tocilizumab sollte bei MTX-refraktärer polyartikulär verlaufender JIA entweder in Kombinationstherapie mit MTX oder als Monotherapie eingesetzt werden. Dies kann entweder alternativ zu einem TNF-Blocker oder nach unzureichendem Ansprechen auf einen TNF-Blocker erfolgen.

Konsensstärke: 82 %

Ringold S et al., 2019 [4].

American College of Rheumatology (ACR)

2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis.

Zielsetzung/Fragestellung

To develop treatment recommendations for children with juvenile idiopathic arthritis manifesting as non- systemic polyarthritis, sacroiliitis, or enthesitis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library through June 12, 2017

LoE/GoR

- Cochrane approach /GRADE
 - A strong recommendation means that the Voting Panel was confident that the desirable effects of following the recommendation outweigh the undesirable effects (or vice versa), so the course of action would apply to all or almost all patients, and only a small proportion would not want to follow the recommendation. In some cases, strong recommendations were made even in the absence of moderate- or high-quality evidence based on Voting Panel experience and data from adult studies.
 - 2. A conditional recommendation means that the Voting Panel believed that the desirable effects of following the recommendation probably outweigh the undesirable effects, so the course of action would apply to the majority of the patients, but some may not want to follow the recommendation. Because of this, conditional recommendations are particularly preference-sensitive and warrant a shared decision-making approach. Conditional recommendations were generally based on low- to very low-quality evidence. Most recommendations in this guideline are conditional.

Recommendations

Table 1. Terms and definitions*

Term	Definition
Polyarthritis population	Children with JIA and non-systemic polyarthritis (≥ 5 joints ever involved); may include children from ILAR JIA categories of polyarticular (rheumatoid factor positive or negative), extended oligoarticular, enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and undifferentiated arthritis.
Risk factors	One or more of the following: positive rheumatoid factor, positive anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, joint damage.
Moderate/high disease activity	Clinical Juvenile Disease Activity Score based on the cJADAS-10 > 2.5 .
Low disease activity	Clinical JADAS-10 ≤ 2.5 and ≥ 1 active joint.
Sacroiliitis population	Patients with active sacroiliitis who will most likely be classified within the ILAR categories of enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and undifferentiated arthritis, but may include patients in any of the ILAR JIA categories.
Active sacroiliitis	Prior or current magnetic resonance imaging findings consistent with sacroiliitis along with clinical examination findings consistent with sacroiliitis (e.g., pain with direct palpation of the sacroiliac joints) and/or patient-reported symptoms of inflammatory back pain.
Enthesitis population	Patients with enthesitis (inflammation at tendon-to-bone insertion sites) who will most likely be from the ILAR categories of enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and undifferentiated arthritis, but may include patients from any of the ILAR JIA categories.
Active enthesitis	Tenderness and/or swelling of the entheses determined to require medical treatment per the treatment provider.

* Disease activity (moderate/high and low) as defined by the clinical Juvenile Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) is provided as a general parameter and should be interpreted within the clinical context. JIA = juvenile idiopathic arthritis. ILAR = International League of Associations for Rheumatology.

General recommendations for patients with JIA and polyarthritis:

Table 3. General medication recommendations for children and adolescents with JIA and polyarthritis*

Recommendation	Level of evidence
Each recommendation is preceded by the phrase: "In children and adolescents with JIA and active polyarthritis..."	
NSAIDs	
• NSAIDs are conditionally recommended as adjunct therapy (PICO A.1).	Very low
DMARDs	
• Using methotrexate is conditionally recommended over leflunomide or sulfasalazine (PICO A.2, A.3).	Moderate (leflunomide); very low (sulfasalazine)
• Using subcutaneous methotrexate is conditionally recommended over oral methotrexate (PICO A.4).	Very low
Glucocorticoids	
• Intraarticular glucocorticoids are conditionally recommended as adjunct therapy (PICO A.5).	Very low
• Triamcinolone hexacetonide is strongly recommended over triamcinolone acetonide for intraarticular glucocorticoid injections (PICO A.6).	Moderate
• Bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoids (<3 months) during initiation or escalation of therapy in patients <i>with high or moderate disease activity</i> is conditionally recommended (PICO A.7).† Bridging therapy may be of most utility in the setting of limited mobility and/or significant symptoms.	Very low
• Conditionally recommend <i>against</i> bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoids (<3 months) in patients with <i>low disease activity</i> (PICO A.8).	Very low
• Strongly recommend <i>against</i> adding chronic low-dose glucocorticoid, irrespective of risk factors or disease activity (PICO A.9).	Very low
Biologic DMARDs	
• In children and adolescents with JIA and polyarthritis initiating treatment with a biologic (etanercept, adalimumab, golimumab, abatacept, or tocilizumab) combination therapy with a DMARD is conditionally recommended over biologic monotherapy (PICO A.10, A.11, A.12, A.13, A.14).	Very low (etanercept, golimumab); low (abatacept, tocilizumab); moderate (adalimumab)
• Combination therapy with a DMARD is strongly recommended for infliximab (PICO A.15).	Low
Physical therapy and occupational therapy	
• In children and adolescents with JIA and polyarthritis who have or are at risk of functional limitations, using physical therapy and/or occupational therapy is conditionally recommended (PICO A.16, PICO A.17).	Low (physical therapy); very low (occupational therapy)

* JIA = juvenile idiopathic arthritis; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs.

† A bridging course of oral glucocorticoids was defined as a short course (<3 months) of oral glucocorticoids intended to control disease activity quickly during the initiation or escalation of therapy. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate.

Table 4. General guidelines for the initial and subsequent treatment of children and adolescents with JIA and polyarthritis*

Recommendation†	Level of evidence
Each recommendation is preceded by the phrase: "In children and adolescents with JIA and active polyarthritis..."	
Initial therapy	
All patients	
• Initial therapy with a DMARD is strongly recommended over NSAID monotherapy (PICO B.1).	Moderate
• Using methotrexate monotherapy as initial therapy is conditionally recommended over triple DMARD therapy (PICO B.2).	Low
Patients <u>without</u> risk factors:†	
• Initial therapy with a DMARD is conditionally recommended over a biologic (PICO B.3).	Low
Patients <u>with</u> risk factors:	
• Initial therapy with a DMARD is conditionally recommended over a biologic, recognizing that there are situations where initial therapy that includes a biologic may be preferred (PICO B.4). Initial biologic therapy may be considered for patients with risk factors and involvement of high-risk joints (e.g., cervical spine, wrist, or hip), high disease activity, and/or those judged by their physician to be at high risk of disabling joint damage.	Low
Subsequent therapy: Low disease activity (cJADAS-10 ≤ 2.5 and ≥ 1 active joint) For children receiving a DMARD and/or biologic:	
• Escalating therapy is conditionally recommended over no escalation of therapy (PICO B.5, B.6). Escalation of therapy may include: Intraarticular glucocorticoid injection(s), optimization of DMARD dose, trial of methotrexate if not done, and adding or changing biologic.	Very low
Subsequent therapy: Moderate/high disease activity (cJADAS-10 > 2.5)	
If patient is receiving DMARD monotherapy:	
• Adding a biologic to original DMARD is conditionally recommended over changing to a second DMARD (PICO B.7).	Low
• Adding a biologic is conditionally recommended over changing to triple DMARD therapy (PICO B.8).	Low
If patient is receiving first TNFi (\pm DMARD):	
• Switching to a non-TNFi biologic (tocilizumab or abatacept) is conditionally recommended over switching to a second TNFi (PICO B.9). A second TNFi may be appropriate for patients with good initial response to their first TNFi (i.e., secondary failure).	Very low
If patient is receiving second biologic:	
• Using TNFi, abatacept, or tocilizumab (depending on prior biologics received) is conditionally recommended over rituximab (PICO B.10).	Very low

* Disease activity (moderate/high and low) as defined by the clinical Juvenile Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) is provided as a general parameter and should be interpreted within the clinical context. TNFi = tumor necrosis factor (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) (see Table 3 for other definitions).

† Risk factors include the presence of any of the following: positive anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, positive rheumatoid factor, or presence of joint damage. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate. For the purposes of these recommendations, triple DMARD therapy is methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine. The term biologic refers to TNFi, abatacept, or tocilizumab for each of the recommendations, with the exception of PICO B.10, which includes rituximab. Shared decision-making between the physician, parents, and patient, including discussion of recommended treatments and potential alternatives, is recommended when initiating or escalating treatment.

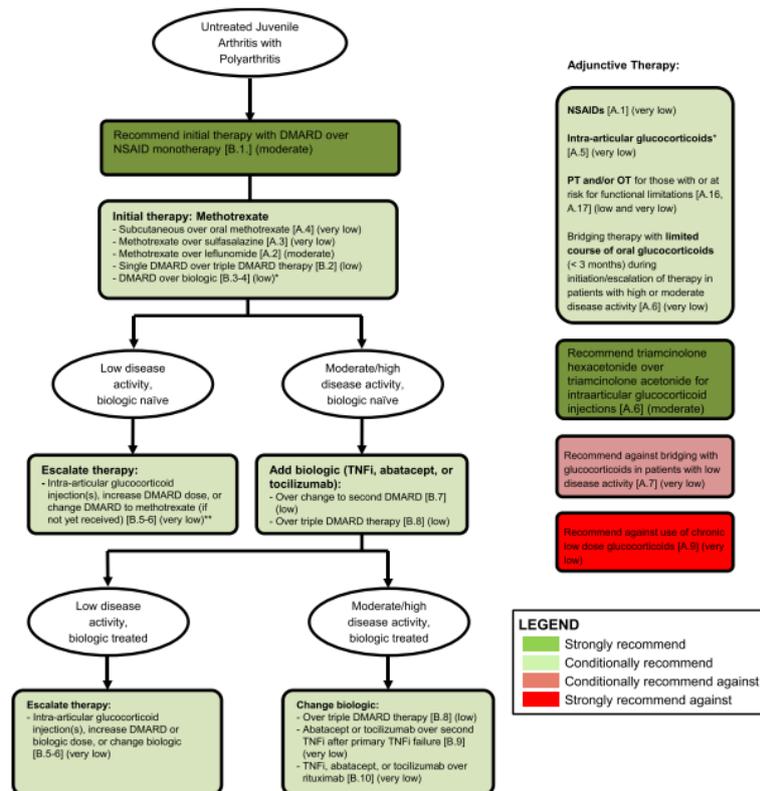


Figure 1. Summary of primary recommendations for the initial and subsequent treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and active polyarthritis (see also Tables 3 and 4; for patients with sacroiliitis and/or enthesitis, see also Tables 5 and 6). The clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) was used to define low disease activity (≤ 2.5 with ≥ 1 active joint) versus moderate/high disease activity (> 2.5). Although it is provided as a general parameter, the cJADAS-10 should be interpreted within the clinical context. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate. Shared decision-making between the physician, parents, and patient, including discussion of recommended treatments and potential alternatives, is recommended when initiating or escalating treatment. The Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes (PICO) questions are shown in brackets, and quality of evidence is shown in parentheses. DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug; PT = physical therapy; OT = occupational therapy; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor. *DMARD therapy (methotrexate, leflunomide, or sulfasalazine) over biologic recommendation for patients without and those with risk factors, although initial biologic therapy may be appropriate for some patients with risk factors and involvement of high-risk joints, high disease activity, and/or those judged by their physician to be at high risk of disabling joint damage. **Adding a biologic may be considered in biologic-naive patients with continued low disease activity after escalating therapy (not formally addressed in the guidelines).

Table 5. Recommendations for the initial and subsequent treatment of children and adolescents with JIA and sacroiliitis*

Recommendation	Level of evidence
In children and adolescents with active sacroiliitis, treatment with an NSAID is strongly recommended over no treatment with an NSAID (PICO C.1).	Very low
In children and adolescents with active sacroiliitis despite treatment with NSAIDs:	
• Adding TNFi is strongly recommended over continued NSAID monotherapy (PICO C.2).	Low
• Using sulfasalazine for patients who have contraindications to TNFi or have failed more than one TNFi is conditionally recommended (PICO C.3).	Low
• Strongly recommend <u>against</u> using methotrexate monotherapy (PICO C.4).	Very low
Glucocorticoids	
In children and adolescents with active sacroiliitis despite treatment with NSAIDs:	
• Bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoids (<3 months) during initiation or escalation of therapy is conditionally recommended (PICO C.5).† Bridging therapy may be of most utility in the setting of high disease activity, limited mobility, and/or significant symptoms.	Very low
• Intraarticular glucocorticoid injection of the sacroiliac joints as adjunct therapy is conditionally recommended (PICO C.6).	Very low
Physical therapy	
• In children and adolescents with sacroiliitis who have or are at risk for functional limitations, using physical therapy is conditionally recommended (PICO C.7).	Very low

* TNFi = tumor necrosis factor inhibitor (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) (see Table 3 for other definitions).

† A bridging course of oral glucocorticoids was defined as a short course (<3 months) of oral glucocorticoids intended to control disease activity quickly during the initiation or escalation of therapy.

Table 6. Recommendations for the initial and subsequent treatment of children and adolescents with JIA and enthesitis*

Recommendation	Level of evidence
In children and adolescents with active enthesitis, NSAID treatment is strongly recommended over no treatment with an NSAID (PICO D.1).	Very low
In children and adolescents with active enthesitis despite treatment with NSAIDs:	
• Using a TNFi is conditionally recommended over methotrexate or sulfasalazine (PICO D.2, D.3).	Low
• Bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoids (<3 months) during initiation or escalation of therapy is conditionally recommended (PICO D.4).† Bridging therapy may be of most utility in the setting of high disease activity, limited mobility, and/or significant symptoms.	Very low
Physical therapy	
• In children and adolescents with enthesitis who have or are at risk for functional limitations, using physical therapy is conditionally recommended (PICO D.5).	Very low

* TNFi = tumor necrosis factor inhibitor (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) (see Table 3 for other definitions).

† A bridging course of oral glucocorticoids was defined a short course (<3 months) of oral glucocorticoids intended to control disease activity quickly during the initiation or escalation of therapy.

Santos MJ et al., 2016 [5].

2016 update of the Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis.

Fragestellung

To provide evidence-based guidance for the rational and safe prescription of biological therapies in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis (JIAs), considering the latest available evidence and the new licensed biologics.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz für die Therapie der jPsA, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Update der Versionen 2007 und 2011

Recherche/Suchzeitraum:

- literature search was performed, through November 2015, using primarily MEDLINE

LoE und GoE

- k.A.
- The level of agreement was voted online, using a 1–10 scale with a vote of 1 meaning total disagreement and 10 meaning full agreement with the recommendation.

Sonstige methodische Hinweise

- Zielpopulation juvenile idiopathische Arthritis



Recommendations

General principles	Level evidence	Agreement Mean(SD)
General principles		
7 Assessment of response and the decision to maintain treatment should be performed no longer than 3 months after starting a bDMARD and biologic treatment should only be maintained in patients who achieve at least an ACRPed 50 or JADAS response	1b; 5	8.9 (1.1)
Biological therapy for systemic course JIA		
8 Systemic JIA is eligible for treatment with biologics if sustained severe systemic features persist regardless of concurrent therapy. Steroid dependence also constitutes an indication for bDMARD	1b; 5	9.6 (0.7)
9 IL-1 inhibitors (anakinra or canakinumab) or tocilizumab are recommended for refractory and/or steroid dependent sJIA	1b	9.3 (0.6)
10 Assessment of response and the decision to maintain treatment should be performed no longer than 1 month after starting a biologic in sJIA. Biologic treatment should only be maintained in patients who are free of systemic manifestations	1b; 5	8.6 (1.3)
Biological therapy for enthesitis-related arthritis		
11 Biological therapy should be considered in active polyarthritis and/or active enthesitis ERA patients with inadequate response to NSAIDs, at least one csDMARD, including MTX, and glucocorticoid injections, if appropriate	1b	9.2 (1.0)
12 TNFi are recommended for refractory ERA	1b	9.6 (0.2)
13 Assessment of response and the decision to maintain bDMARD should be performed no longer than 3 months after starting treatment in ERA patients. Biologic treatment should only be maintained in patients who achieve at least an ACRPed 50 and have documented improvement of enthesitis	1b; 5	8.9 (1.1)
Biological therapy for juvenile psoriatic arthritis		
14 Biological therapy should be considered in jPsA patients who failed at least one csDMARD, including MTX in recommended doses for at least 3 months, unless contraindication, toxicity or intolerance	1b	9.5 (0.7)
15 TNFi are recommended for refractory jPsA. Other biologics may be considered in case of inadequate response and/or major cutaneous involvement	1b	9.4 (0.8)
16 Assessment of response and the decision to maintain treatment should be performed no longer than 3 months after starting a biologic in jPsA patients. Biologic treatment should only be maintained in patients who achieve at least an ACRPed 50 and have documented improvement of extra-articular involvement (skin, dactylitis and enthesitis if applicable)	1b; 5	8.9 (0.9)
Tapering and stopping biological therapy		
17 Reducing and stopping biologic therapy might be attempted if sustained remission is achieved and maintained for more than 24 months	2b	9.1 (1.2)
Safety considerations		
18 All patients must be screened for tuberculosis, HIV, Hepatitis B and C virus infection prior to biological therapy	2b	9.9 (0.5)
19 Biological therapy should be discontinued prior to elective surgery and re-introduced only in the absence of infection and after satisfactory healing of surgical wound	4	9.7 (0.6)
20 Biological therapy should not be initiated in presence of active infection and must be discontinued until any serious infection is resolved	4	9.8 (0.5)

Referenzen aus Leitlinien

18. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. Ann

Rheum Dis. 2014;73(6):1114-1122.

40. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. Arthritis and rheumatism. 2005;52(7):2103-2108.

41. Hugel B, Burgos-Vargas R, Inman RD, et al. Long-term outcome of anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(3):424-431.

56. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110-1117.
69. Jansson AF, Sengler C, Kummerle-Deschner J, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol.* 2011;30(1):87-97.
83. van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Annals of the rheumatic diseases.* 2007;66(11):1518-1524.
84. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Annals of the rheumatic diseases.* 2002;61(10):941-942.
85. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2005;294(13):1671-1684.
86. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(8):2240-2249.
87. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(11):1503-1512.
88. Jadon DR, Ramanan AV, Sengupta R. Juvenile versus adult-onset ankylosing spondylitis — clinical, radiographic, and social outcomes. a systematic review. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1797-1805.
89. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and metaanalysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):855-859.
90. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3564-3572.
91. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33(7):1431-1434.
92. Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(10): 2055-2061.
93. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(3):361-376.
94. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1020-1026.
95. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):594-603.
96. Otten MH, Prince FH, Ten Cate R, et al. Tumour necrosis factor (TNF)-blocking agents in juvenile psoriatic arthritis: are they effective? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):337-340.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2021) am 21.07.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
2	(juvenile* OR child*):ti,ab,kw NEAR/4 (arthriti* OR arthropath*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Jul 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 21.07.2021

#	Suchfrage
1	Arthritis, Juvenile[mh]
2	(juvenile*[tiab] OR child*[tiab]) AND (arthrit*[tiab] OR arthropath*[tiab])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab]

#	Suchfrage
	AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))
5	(#4) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 21.07.2021

#	Suchfrage
1	Arthritis, Juvenile[mh]
2	Arthritis, Psoriatic[mh]
3	(psoria*[tiab] OR juvenile*[tiab] OR child*[tiab]) AND (arthriti*[tiab] OR arthropath*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(#5) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A, Larbre JP, Mainbourg S, Duquesne A, et al.** The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(9):2226-2236.
2. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKM).** Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis; S2k-Leitlinie, Langfassung, 3. Auflage [online]. AWMF-Registernummer 027/020. Stand: 02.10.2020. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 22.07.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKM).** Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 013-094. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 22.07.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-094I_S2k_Therapie-Psoriasis-Kinder-Jugendliche_2019-07.pdf.
4. **Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al.** 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(6):717-734.
5. **Santos MJ, Conde M, Mourão AF, Ramos FO, Cabral M, Brito I, et al.** 2016 update of the Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Reumatol Port* 2016;41(3):194-212.
6. **Shi CL, Zhang Y, Zhang ZY, Zhou J, Tang XM.** Comparative efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Indian Pediatr* 2021;58(2):162-168.
7. **Song GG, Lee YH.** Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021;59(3):239-246.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo