



## **Tofacitinib**

Beschluss vom: 19. Oktober 2017 / 1. November 2018 gültig bis: unbefristet  
In Kraft getreten am: 19. Oktober 2017 / 1. November 2018  
BANz AT 21.11.2017 B1 / BANz AT 10.12.2018 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. März 2017):**

Xeljanz<sup>®</sup> ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Xeljanz<sup>®</sup> kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

#### Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

<sup>1</sup> Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

## Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

### b1) Tofacitinib in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab + MTX:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Es liegen keine relevanten Daten vor.

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist  
b1) Tofacitinib in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

Es liegen keine relevanten Daten vor.

b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

**Ergebnisse der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (zwei Phase-III-RCTs Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX; Datenschnitt jeweils zu Woche 52) sowie der Metaanalyse<sup>2</sup>**

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	0 (0)	201	1 (0,5)	n. b.
ORAL STRATEGY	376	0 (0)	386	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
<b>Morbidität</b>					
Remission (CDAI ≤ 2,8) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	28 (14,5)	197	23 (11,7)	1,24 [0,74; 2,08]; 0,408
ORAL STRATEGY	376	70 (18,6)	386	65 (16,8)	1,11 [0,81; 1,50]; 0,521
Gesamt					1,14 [0,88; 1,49]; 0,324 <sup>a</sup>
Remission (SDAI ≤ 3,3) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	28 (14,5)	197	25 (12,7)	1,14 [0,69; 1,89]; 0,601
ORAL STRATEGY	376	61 (16,2)	386	62 (16,1)	1,01 [0,73; 1,40]; 0,952
Gesamt					1,05 [0,80; 1,38]; 0,733 <sup>a</sup>
Remission (boolesche Definition) (Gesamtpopulation)					

<sup>2</sup> Full Analysis Set Safety- bzw. Wirksamkeitspopulation; Die Patientenzahlen basieren auf der FAS-Wirksamkeits-Gesamtpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. Für die ORAL STRATEGY-Studie entspricht die FAS-Sicherheits- der FAS-Wirksamkeitspopulation. In der ORAL STANDARD-Studie wurden 3 bzw. 2 Patientinnen und Patienten (Tofacitinib + MTX- bzw. Adalimumab + MTX-Arm) aufgrund Nichteinhaltung von GCP-Richtlinien des Studienzentrums von Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
ORAL STANDARD	193	20 (10,4)	197	17 (8,6)	1,20 [0,65; 2,22]; 0,560
ORAL STRATEGY	376	49 (13,0)	386	47 (12,2)	1,07 [0,74; 1,56]; 0,722
Gesamt					1,11 [0,80; 1,52]; 0,540 <sup>a</sup>
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	174	35 (20,1)	176	50 (28,4)	0,71 [0,49; 1,03]; 0,073
ORAL STRATEGY	376	102 (27,1)	386	128 (33,2)	0,82 [0,66; 1,02]; 0,071
Gesamt					0,79 [0,65; 0,95]; 0,013 <sup>a</sup>
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 CRP ≤ 3,2) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	88 (45,6)	197	86 (43,7)	1,04 [0,84; 1,30]; 0,700
ORAL STRATEGY	376	175 (46,5)	386	201 (52,1)	0,89 [0,77; 1,03]; 0,128
Gesamt					0,94 [0,83; 1,06]; 0,308 <sup>a</sup>
niedrige Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	88 (45,6)	197	75 (38,1)	1,20 [0,95; 1,52]; 0,133
ORAL STRATEGY	376	187 (49,7)	386	204 (52,8)	0,94 [0,82; 1,08]; 0,390
Gesamt					1,01 [0,90; 1,14]; 0,868 <sup>a</sup>
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	86 (44,6)	197	73 (37,1)	1,20 [0,95; 1,53]; 0,133
ORAL STRATEGY	376	188 (50,0)	386	202 (52,3)	0,96 [0,83; 1,10]; 0,520
Gesamt					1,02 [0,91; 1,15]; 0,734 <sup>a</sup>
druckschmerzhaftes Gelenke <sup>b</sup> (≤ 1) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	54 (28,0)	197	60 (30,5)	0,92 [0,67; 1,25]; 0,591
ORAL STRATEGY	376	134 (35,6)	386	147 (38,1)	0,94 [0,78; 1,13];

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
					0,485
Gesamt					0,93 [0,79; 1,09]; 0,379 <sup>a</sup>
geschwollene Gelenke <sup>b</sup> ( $\leq 1$ ) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	83 (43,0)	197	77 (39,1)	1,10 [0,87; 1,40]; 0,432
ORAL STRATEGY	376	190 (50,5)	386	203 (52,6)	0,96 [0,84; 1,10]; 0,570
Gesamt					1,00 [0,89; 1,13]; 0,990 <sup>a</sup>
Fatigue (FACIT-Fatigue) <sup>c</sup> (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	97 (50,3)	197	103 (52,3)	0,96 [0,79; 1,17]; 0,689
ORAL STRATEGY	376	223 (59,3)	386	219 (56,7)	1,05 [0,93; 1,18]; 0,472
Gesamt					1,02 [0,92; 1,13]; 0,728 <sup>a</sup>
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) <sup>d</sup> (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	113 (58,6)	197	121 (61,4)	0,95 [0,81; 1,12]; 0,563
ORAL STRATEGY	376	241 (64,1)	386	247 (64,0)	1,00 [0,90; 1,11]; 0,976
Gesamt					0,99 [0,90; 1,08]; 0,751 <sup>a</sup>

Nicht mehr

Endpunkt- kategorie	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	Endpunkt						
Studie	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien ende MW (SD)	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>
<b>Morbidität</b>							
Schmerz (VAS) <sup>g</sup> (Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	148	59,19 (21,09)	-31,13 (22,60) <sup>f</sup>	158	56,29 (21,97)	-29,66 (22,71) <sup>f</sup>	-1,47 [-6,26; 3,31]; 0,545
ORAL STRATEGY	311	60,67 (22,38)	-33,30 (21,97) <sup>f</sup>	314	60,61 (22,55)	-31,65 (21,88) <sup>f</sup>	-1,65 [-5,05; 1,74]; 0,340
Gesamt							-1,60 [-4,44; 1,25]; 0,272 <sup>h</sup>
Krankheitsaktivität (VAS) - globale Einschätzung durch die Patienten <sup>g</sup> (Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	147	60,04 (21,42)	-31,68 (23,27) <sup>f</sup>	158	57,06 (22,26)	-27,76 (23,44) <sup>f</sup>	-3,92 [-8,87; 1,03]; 0,120
ORAL STRATEGY	311	61,68 (22,02)	-33,40 (22,12) <sup>f</sup>	314	60,21 (23,53)	-31,82 (22,05) <sup>f</sup>	-1,58 [-5,00; 1,84]; 0,366
Gesamt							-2,29 [-5,18; 0,60]; 0,121 <sup>h</sup>
Gesundheitszustand <sup>i</sup> (EQ-5D-VAS) (Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	Endpunkt nicht erhoben						
ORAL STRATEGY	311	48,11 (21,13)	24,57 (25,49)	314	45,81 (22,73)	25,31 (26,01)	0,73 [-2,21; 3,67]; 0,628
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)							
ORAL STANDARD	keine verwertbaren Daten						
ORAL STRATEGY	Endpunkt nicht erhoben						

Endpunkt- kategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SF-36v2 akut <sup>l</sup> körperlicher Summenscore (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	99 (51,3)	197	102 (51,8)	0,99 [0,82; 1,20]; 0,924
ORAL STRATEGY	376	223 (59,3)	386	215 (55,7)	1,06 [0,94; 1,20]; 0,314
Gesamt					1,04 [0,94; 1,15]; 0,447 <sup>a</sup>
SF-36v2 akut <sup>l</sup> psychischer Summenscore (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	66 (34,2)	197	68 (34,5)	0,99 [0,75; 1,30]; 0,947
ORAL STRATEGY	376	169 (45,0)	386	154 (39,9)	1,13 [0,95; 1,33]; 0,159
Gesamt					1,08 [0,94; 1,25]; 0,261 <sup>a</sup>

Nicht mehr relevant –

Endpunkt- kategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis  n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis  n (%)	RR [95 %-KI];  p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt; Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	148 (73,6)	201	146 (72,6)	–
ORAL STRATEGY	376	231 (61,4)	386	253 (65,5)	–
SUE (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	32 (15,9)	201	18 (9,0)	1,78 [1,03; 3,06]; 0,038
ORAL STRATEGY	376	27 (7,2)	386	24 (6,2)	1,15 [0,68; 1,96]; 0,595
Gesamt					1,42 [0,98; 2,08]; 0,067 <sup>a</sup>
Abbruch wegen UE (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	24 (11,9)	201	22 (11,0)	1,09 [0,63; 1,88]; 0,754
ORAL STRATEGY	376	26 (6,9)	386	37 (9,6)	0,72 [0,45; 1,17]; 0,183
Gesamt					0,86 [0,60; 1,23]; 0,411 <sup>a</sup>
Infektionen (Gesamtpopulation) <sup>k</sup>					
ORAL STANDARD	201	79 (39,3)	201	72 (35,8)	1,10 [0,85; 1,41]; 0,471
ORAL STRATEGY	376	123 (32,7)	386	128 (33,2)	0,99 [0,81; 1,21]; 0,895
Gesamt					1,03 [0,88; 1,20]; 0,744 <sup>a</sup>
schwerwiegende Infektionen (SOC <sup>l</sup> ; Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	11 (5,5)	201	3 (1,5)	3,67 [1,04; 12,95]; 0,044
ORAL STRATEGY	376	12 (3,2)	386	6 (1,6)	2,05 [0,78; 5,41]; 0,146
Gesamt					2,60 [1,21; 5,57]; 0,014 <sup>m</sup>
schwerwiegende Infektionen (SIE; Gesamtpopulation) <sup>n</sup>					
ORAL STANDARD	201	11 (5,5) <sup>o</sup>	201	5 (2,5) <sup>o</sup>	2,20 [0,78; 6,22] <sup>p</sup> ; 0,130 <sup>q</sup>
ORAL STRATEGY	376	14 (3,7) <sup>o</sup>	386	9 (2,3) <sup>o</sup>	1,60 [0,70; 3,64] <sup>p</sup> ;

Endpunkt- kategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis  n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis  n (%)	RR [95 %-KI];  p-Wert
					0,270 <sup>q</sup>
Gesamt					1,81 [0,95; 3,46]; 0,070 <sup>r</sup>
<p>a: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt  b: basierend auf 28 Gelenken  c: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte  d: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um <math>\geq 0,22</math> Punkte  e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.  f: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung <math>\times</math> Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient)  g: eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib + MTX.  h: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt  i: eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib + MTX.  j: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte  k: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.  l: Operationalisiert als SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen  m: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt  n: Operationalisiert als Infektionen, die eine parenterale Antibiotikagabe oder Hospitalisierung erfordern oder ein anderes SUE-Kriterium erfüllen. Daten aus dem Addendum des IQWiG entnommen.  o: eigene Berechnung des IQWiG  p: eigene Berechnung des IQWiG, asymptotisch  q: eigene Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994.]. Diskrepanzen zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) können sich aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden ergeben  r: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28-4: Disease-Activity-Score-28-4; EULAR: European League Against Rheumatism;  ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SIE: serious infection event; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Es liegen keine relevanten Daten vor.

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

### Patientenpopulation a

ca. 11.720 - 29.980

### Patientenpopulation b (b1+b2)

ca. 58.980 – 127.630

### Patientenpopulation c:

ca. 16.600 – 26.860

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xeljanz® (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Oktober 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf)

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu Infektionen.

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

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

##### Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17.560,03 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17.740,44 €
Tofacitinib	17.560,03 €
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17.792,23 € – 17.869,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a	
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
Leflunomid	793,47 € – 1373,02 €
Sulfasalazin	344,75 € – 517,13 €
Chloroquinphosphat	90,68 €
Hydroxychloroquinsulfat	205,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

##### Patientenpopulation b1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17.560,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Adalimumab	21.381,10 €
Etanercept	17.295,20 €
Certolizumab Pegol	18.844,15 €
Tocilizumab	21.381,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

##### Patientenpopulation b2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tofacitinib	15.544,07 €
Methotrexat	51,79 € - 128,68 €
Gesamt	15.595,86 € – 15.672,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Abatacept	18.364,10 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	18.415,90 € – 18.492,78 €
Adalimumab	21.761,61 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	21.813,40 € – 21.890,29 €
Certolizumab Pegol	19.178,99 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	19.230,78 € – 19.307,67 €
Etanercept	17.295,16 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	17.346,95 € – 17.423,84 €
Golimumab	20.385,64 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	20.437,43 € – 20.514,32 €
Tocilizumab	21.761,61 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	21.813,40 € – 21.890,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.10.2018)

#### Patientenpopulation c

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17.560,03 €
Tofacitinib	17.560,03 €
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	17.611,82 € – 17.688,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c	
Adalimumab	21.381,10 €
Adalimumab	21.381,10 €
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	21.432,89 € – 21.509,78 €
Etanercept	17.295,20 €
Etanercept	17.295,20 €
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
Gesamt	17.346,99 € – 17.423,88 €
Certolizumab Pegol	18.844,15 €
Certolizumab Pegol	18.844,15 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Methotrexat Gesamt	51,79 € – 128,68 € 18.895,94 € – 18.972,83 €
Golimumab Methotrexat Gesamt	20.029,12 € 51,79 € – 128,68 € 20.080,91 € – 20.157,80 €
Abatacept Methotrexat Gesamt	18.043,65 € 51,79 € – 128,68 € 18.095,44 € – 18.172,33 €
Tocilizumab	21.381,10 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	21.381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21.432,89 € – 21.509,78 €
Rituximab Methotrexat Gesamt	6.208,28 € – 12.416,56 € 51,79 € – 128,68 € 6.260,07 € – 12.545,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	4	284,00 €