

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.04.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Strukturformel von Tofacitinibcitrat (CP-690,550-10)	7

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bDMARD	<i>biological DMARD</i>
csDMARD	<i>conventional synthetic DMARD</i>
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
Da	Dalton
DAS	Krankheitsaktivitätsscore (<i>Disease Activity Score</i>)
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FI	Fachinformation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MOS	<i>Medical Outcomes Study</i>
MTX	Methotrexat
PatGA	<i>Patient Global Assessment</i>
PhysGA	<i>Physician Global Assessment</i>
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SF-36	<i>Short Form-36</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
TyK2	Tyrosinkinase-2
WLQ	<i>Work Limitations Questionnaire</i>
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited
Anschrift:	Linkstr. 10, 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Friedhelm Leverkus
Position:	Director Health Technology Assessment and Outcomes Research
Adresse:	Pfizer Pharma GmbH Linkstr. 10, 10785 Berlin
Telefon:	Tel: +49 (0)30 55 00 55 – 52 35 7
Fax:	Fax: +49 (0)30 55 00 54 – 52 45 9
E-Mail:	friedhelm.leverkus@pfizer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Limited	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited
Anschrift:	Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Linkstr. 10, 10785 Berlin

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

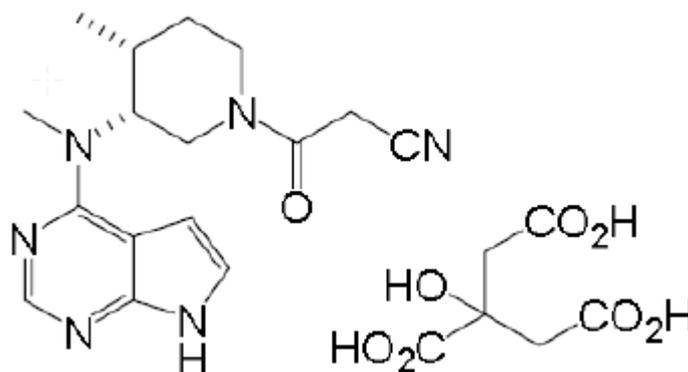
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tofacitinib
Handelsname:	XELJANZ®
ATC-Code:	L04AA29 (selektive Immunsuppressiva)

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Tofacitinib (in der galenischen Zubereitung vorliegend als Citratsalz; CP-690,550-10) ist eine niedermolekulare Verbindung mit einem Molekulargewicht von 312,4 Da als freie Base und 504,5 Da als Citratsalz. Die Strukturformel von Tofacitinib als Citratsalz ist in Abbildung 1-1 dargestellt.

Abbildung 1-1: Strukturformel von Tofacitinibcitrat (CP-690,550-10)



Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Wirkmechanismus von Tofacitinib beruht auf der selektiven Inhibition der Januskinasen JAK1, JAK2, JAK3 sowie, in geringerem Umfang, die Tyrosinkinase-2 (TyK2). Auf zellulärer Ebene hemmt Tofacitinib bevorzugt die Signalübertragung über JAK3 und JAK1 mit funktioneller Selektivität gegenüber JAK2. Die Hemmung von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib führt zu einer Blockierung der Signalübertragung durch Zytokinrezeptoren, welche über eine gemeinsame Gamma-Kette verfügen (Interleukin (IL)-Rezeptoren für IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21). Diese Zytokine sind wesentlich an der Aktivierung, Proliferation und Funktion von Lymphozyten beteiligt, so dass es zur Modulierung verschiedener Aspekte der Immunantwort kommt. Nach Aktivierung vermitteln JAK-Signale in das Zellinnere, die zur Aktivierung der Immunabwehr führen. JAK spielen eine bedeutende Rolle im Entzündungsprozess bei RA und der damit verbundenen Schädigung der Gelenke sowie systemischen Auswirkungen. Durch selektive Blockade der Signalvermittlung dieser Kinasen reduziert Tofacitinib die Entzündung und damit die Symptome der rheumatoiden Arthritis (RA).

Bislang ist weltweit außer Tofacitinib mit Baricitinib (Zulassung am 15.02.2017) nur ein weiterer oraler JAK-Inhibitor zur Behandlung der RA in EU zugelassen. Diese Substanzen bieten im Vergleich zu den bislang verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen in dieser Indikation einen neuartigen Therapieansatz.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>XELJANZ 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 kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.</p> <p>Für Anwendungsgebiet A speziell die Teilpopulation der Patienten in der Indikation, die auf ein oder mehrere csDMARD unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, und vorher noch kein bDMARD erhalten hatten.</p>	22.3.2017	A
<p>XELJANZ 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 kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.</p> <p>Für Anwendungsgebiet B speziell die Teilpopulation der Patienten in der Indikation, die auf ein oder mehrere bDMARD unzureichend angesprochen oder diese(s) nicht vertragen haben.</p>	22.3.2017	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere csDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen.	<p>Für Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprechen (Kurzbezeichnung: Population b)), werden csDMARDs als Mono- oder Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet (Population „b)-Mono“ bzw. „b)-Kombi“).</p> <p>Für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf ein csDMARD ansprechen (Population c)) bzw. für Patienten, die unzureichend auf mehrere csDMARDs ansprechen (Population d)), wurden bDMARDs in Kombination mit MTX als Vergleichstherapie berücksichtigt (Populationen „c)-Kombi“ bzw. „d)-Kombi“). Bei MTX-Unverträglichkeit kann die Vergleichstherapie für die Populationen c) und d) ggf. auch eine bDMARD-Monotherapie sein (Populationen „c)-Mono“ bzw. „d)-Mono“).</p>
B	Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere bDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen.	Als Vergleichstherapie wurden bDMARDs in Kombination mit MTX berücksichtigt (Population e)-Kombi). Bei MTX-Unverträglichkeit kann die Vergleichstherapie ggf. auch eine bDMARD-Monotherapie sein (Population e)-Mono). Bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis kann auch Rituximab als Vergleichstherapie herangezogen werden.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet A:

Diese Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) entspricht den deutschen Leitlinien für die dargestellte Therapiesituation und wurde übereinstimmend auch vom G-BA so bestimmt. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch entsprechen die hier relevanten Patientenpopulationen den Teilpopulationen b), c) und d). Zur Kennzeichnung im Nutzendossier werden in Analogie zum G-BA Beratungsergebnis die Kurzbezeichnungen Patientenpopulation „b)-Mono“ und „b)-Kombi“, „c)-Mono“ und „c)-Kombi“ sowie „d)-Mono“ und „d)-Kombi“ verwendet, je nachdem, ob bei Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit Tofacitinib als Monotherapie gegeben werden soll oder nicht.

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2016-B-088) mit dem G-BA u.a. zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" fand am 24.08.2016 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 31.08.2016 übermittelt. Die für das Anwendungsgebiet A von Tofacitinib verwendeten, jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien für „b)-Mono“ und „b)-Kombi“, „c)-Mono“ und „c)-Kombi“ sowie „d)-Mono“ und „d)-Kombi“ entsprechen den Festlegungen des G-BA. Für die Teilpopulationen „c)-Kombi“ und „d)-Kombi“ wird jeweils Adalimumab (+ MTX) aus den Optionen der Festlegung der ZVT des G-BA ausgewählt.

Anwendungsgebiet B:

Diese Wahl der ZVT entspricht den deutschen Leitlinien für die dargestellte Therapiesituation und wurde übereinstimmend auch vom G-BA so bestimmt. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch entspricht die hier relevante Teilpopulation der Teilpopulation e). Zur Kennzeichnung werden im Nutzendossier daher die Kurzbezeichnungen Patientenpopulation „e)-Mono“ und Patientenpopulation „e)-Kombi“ verwendet.

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2016-B-088) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss u.a. zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" fand am 24.08.2016 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Niederschrift vom 31.08.2016 übermittelt. Die für das Anwendungsgebiet B von Tofacitinib verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapien für Tofacitinib Monotherapie (bei Patienten mit Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit („e)-Mono“) bzw. für Tofacitinib Kombinationstherapie mit MTX („e)-Kombi“) entsprechen der Festlegung des G-BA, der damit gefolgt wird.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der ZVT werden die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie ORAL STANDARD herangezogen. Der resultierende Zusatznutzen bezieht sich immer auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib mit der ZVT.

Anwendungsgebiet A

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die bisher unzureichend auf ein csDMARD angesprochen haben und für die keine MTX-Unverträglichkeit vorliegt – Teilpopulation „c)-Kombi“:

Kategorie Morbidität:

Hinsichtlich der Morbidität trat ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib bezüglich der Responder-Rate der **Dimension „Zeitmanagement“ des WLQ** (*work limitations questionnaire*) auf (relatives Risiko für Response (Verbesserung): 0,5, 95%-Konfidenzintervall [0,2-0,9], $p=0,03$). Dieser vom Patienten ausgefüllte Fragebogen (WLQ) konnte naturgemäß nur von den Studienpatienten ausgefüllt werden, die im Studienverlauf berufstätig waren. Dadurch ist die Zahl der vorhandenen Datensätze zum WLQ deutlich geringer, als es dem FAS (*full analysis set*) entsprochen hätte. Da jedoch die Randomisierung in der Studie nicht hinsichtlich des Faktors „Berufstätigkeit“ stratifiziert worden war, ist für diesen Endpunkt insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial zu erwarten. Auch der hohe Anteil von fehlenden Werten (ca. 40-60% in den jeweiligen Studienarmen) führt dazu, dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des WLQ nicht möglich ist. **Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.**

Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Zu keinem Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen statistisch signifikante Ergebnisse vor. **Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.**

Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit:

Zur Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit gab es hinsichtlich der **Häufigkeit unerwünschter Ereignisse** bei einem für die Teilpopulation „c)-Kombi“ statistisch nicht signifikanten Ergebnis einen Beleg auf Effektmodifikation für den Faktor Geschlecht (Interaktions-p-Wert = 0,012). Nur für die männlichen Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib in einer Reduktion der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse versus Adalimumab (relatives Risiko 0,5 [0,2-0,96], p=0,039). Für die weiblichen Patienten ist ein Trend zuungunsten von Tofacitinib zu erkennen, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Insofern sind die Ergebnisse der beiden Subgruppen nicht als gleichgerichtet anzusehen, und daher wird für die **Subgruppe der männlichen Patienten** das Vorliegen eines **Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen** von Tofacitinib gesehen.

Bei der **Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** wurde ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Tofacitinib beobachtet. Zusätzlich lag jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre) vor (Interaktions-p-Wert = 0,032). Nur in der Subgruppe der jüngeren Patienten (≤ 65 Jahre) trat ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Tofacitinib auf (relatives Risiko 6,2 [1,4-26,6], p=0,014). Dieser Trend kehrte sich numerisch für die älteren Patienten um (im Sinne eines Trends zugunsten von Tofacitinib), wobei jedoch sehr wenige ältere Patienten in der Subgruppe der Studie vertreten waren. Unter Tofacitinib traten in dieser Teilpopulation c) insgesamt 13 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Diese verteilten sich auf insgesamt zehn unterschiedliche System Organ Classes (SOC) entsprechend der MedDRA Terminologie. Auf keine einzelne SOC, wie beispielsweise „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (*Infections and Infestations*), entfielen mehr als zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Des Weiteren fällt bei genauerer Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf, dass bei nur drei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studienarzt einen kausalen Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem Ereignis für wahrscheinlich hielt. Somit lässt sich keine plausible Muster bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erkennen, welches ein relevantes Schadenspotenzial von Tofacitinib im Vergleich zu bDMARD befürchten ließe. Dies wird auch durch die European Medicines Agency (EMA) untermauert, die Tofacitinib ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis attestiert. **Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.**

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die bisher unzureichend auf mehr als ein csDMARD angesprochen haben und für die keine MTX-Unverträglichkeit vorliegt – Teilpopulation „d)-Kombi“:

Kategorie Morbidität:

Hinsichtlich der Wirksamkeit konnte ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der **DAS28-Response** (DAS28-4(ESR) $< 2,6$) zuungunsten von Tofacitinib beobachtet werden. In den durchgeführten Sensitivitätsanalysen erweist sich die Aussagekraft dieses Ergebnisses

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jedoch nicht als robust, da in sechs der sieben Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Imputationsmethoden für fehlende Werte kein statistisch signifikanter Effekt auftritt. Lediglich bei einer reinen LOCF-Methode, die im konkreten Falle für diesen Endpunkt zu identischen Ergebnissen wie in der primären Analyse führt, ergibt sich zwangsläufig ebenfalls statistische Signifikanz. Die Schätzer für den Behandlungseffekt erweisen sich über alle Analysen hinweg jedoch als robust und weitgehend stabil.

Es wurde zudem ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich des Schweregrades der RA (DAS28-4(ESR) $\leq 5,1$ vs. $> 5,1$) festgestellt (Interaktions-p-Wert = 0,029). Ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Tofacitinib wurde nur bei den Patienten festgestellt, die bei Baseline eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen (DAS28-4(ESR) $> 5,1$). In dieser Subgruppe betrug das relative Risiko für Ansprechen (Response) = 0,4 [0,2-0,9], $p=0,035$. In der komplementären Subgruppe der Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität gibt es einen Trend in die entgegengesetzte Richtung (zugunsten von Tofacitinib), der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Dieser signifikante Effekt spiegelt sich jedoch nicht in anderen vergleichbaren Wirksamkeitsendpunkten, wie beispielsweise SDAI $\leq 3,3$ wider. Des Weiteren führt der hohe Anteil von fehlenden Werten ($> 30\%$) dazu, dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des DAS28-4(ESR) generell nicht möglich ist. **Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.**

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib bezüglich der Responder-Rate der **Dimension „Mentale/Interpersonelle Anforderungen“ des WLQ** (*work limitations questionnaire*) auf (relatives Risiko für Response (Verbesserung): 2,9, 95%-Konfidenzintervall [1,2-7,1], $p=0,016$). Dieser vom Patienten ausgefüllte Fragebogen (WLQ) konnte naturgemäß nur von den Studienpatienten ausgefüllt werden, die im Studienverlauf berufstätig waren. Dadurch ist die Zahl der vorhandenen Datensätze zum WLQ deutlich geringer, als es dem FAS (*full analysis set*) entsprochen hätte. Da jedoch die Randomisierung in der Studie nicht hinsichtlich des Faktors „Berufstätigkeit“ stratifiziert worden war, ist für diesen Endpunkt insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial zu erwarten. Auch der hohe Anteil von fehlenden Werten (ca. 30-35% in den jeweiligen Studienarmen) führt dazu, dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des WLQ nicht möglich ist. **Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.**

Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trat bei einem statistisch nicht signifikanten Unterschied bezüglich der Responder-Rate der **Dimension „Allgemeine Gesundheit“ des SF-36** ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich der Region der Studiendurchführung auf (Interaktions-p-Wert = 0,006). Die Effekte in jeder der vier Regionen (Europa, USA/Kanada, Lateinamerika und ‚sonstige‘) sind dabei sehr heterogen und nur in den Regionen Europa und ‚sonstige‘ statistisch signifikant. Bei der Region ‚sonstige‘ handelt es sich um die Zusammenfassung von Patienten aus unterschiedlichen Regionen, sofern sie keiner der drei anderen Regionen zuzuordnen waren. Eine plausible Interpretation dieser heterogenen Effekte kann insgesamt nicht gegeben werden, es könnte sich auch um einen falsch positiven Effekt durch die hohe Zahl an Subgruppen-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Effekttestungen handeln, da insgesamt 228 Interaktionstests ohne Kontrolle des Fehlers 1. Art für die Teilpopulation „d)-Kombi“ vorgenommen wurden. Außerdem liegt in keiner der anderen sieben Einzeldimensionen und auch in beiden Komponentenscores des SF-36 kein weiterer Beleg auf Effektmodifikation bezüglich der Region vor, was ebenfalls die Plausibilität dieses Effektes fraglich erscheinen lässt. Für Europa ergibt sich jedoch ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Tofacitinib (relatives Risiko für Response (Verbesserung): 0,6, 95%-Konfidenzintervall [0,4-0,95], $p=0,029$). Für die zusammengefasste Region ‚sonstige‘ ergibt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tofacitinib (relatives Risiko für Response (Verbesserung): 3,5, 95%-Konfidenzintervall [1,1-10,8], $p=0,030$). Wegen der fehlenden Plausibilität werden daher der Hinweis auf einen geringeren Nutzen (Europa) und der Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen („sonstige“) nicht interpretiert, sondern das Ergebnis für die gesamte Teilpopulation „d)-Kombi“, welches nicht statistisch signifikant ist. **Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.**

Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit:

Zu keinem Endpunkt der Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit lagen statistisch signifikante Ergebnisse vor. **Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.**

Für die anderen Teilpopulationen b)-Mono, b)-Kombi, c)-Mono und d)-Mono des Anwendungsgebiets A liegt jeweils keine Evidenz zur Bewertung eines Zusatznutzens vor.

Anwendungsgebiet B:

Es liegt keine Evidenz für eine Bewertung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere csDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen.	nein
B	Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere bDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen.	nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Wenngleich kein Zusatznutzen beansprucht wird, wird im Folgenden begründet, auf welcher Evidenzbasis und welchen Resultaten diese Einschätzung beruht.

Vorausgeschickt werden soll ein wichtiger Aspekt des neuen Arzneimittels Tofacitinib in der gesamten Indikation und damit auch in allen Teilpopulationen der Anwendungsgebiete A und B hinsichtlich der Patientenpräferenz: Bei Tofacitinib handelt es sich um ein zweimal täglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oral einzunehmendes Arzneimittel, welches mit MTX kombiniert werden kann, aber auch ohne MTX gegeben werden kann, wenn eine Unverträglichkeit dagegen vorliegt. Diese Eigenschaften entsprechen sehr gut den wichtigsten Eigenschaften eines Arzneimittels aus der Sicht von Patienten mit RA. Eine große deutsche Patientenpräferenzstudie an 1.588 Patienten hat erst kürzlich gezeigt (*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 Prefer Adherence. 2016;10:2217-28.*), dass eine orale Formulierung den höchsten Wert in der Patientenpräferenz besitzt (im Kontrast primär zu intravenöser Injektion, jedoch auch zu subkutaner Selbstinjektion). Zusätzlich ergab sich, dass die Möglichkeit, auf eine MTX-Kombination verzichten zu können, von den Patienten sehr positiv eingeschätzt wurde und weiterhin eine Applikationsfrequenz „nur alle ein bis zwei Wochen“ – wie sie z.B. bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Teilpopulationen c), d) und e) anzutreffen ist - von den Patienten deutlich abgelehnt wird. Insofern kann festgestellt werden, dass hinsichtlich der Patientenpräferenz Tofacitinib deutlich höher einzustufen ist, als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Anwendungsgebiet A:Teilpopulation „c)-Kombi“:

Begründung für die Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tofacitinib im Anwendungsgebiet A – erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die bisher unzureichend auf ein csDMARD angesprochen haben und für die keine MTX-Unverträglichkeit vorliegt – Teilpopulation „c)-Kombi“:

Insgesamt sind bei den dargestellten patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität von Tofacitinib nur sehr wenige statistisch signifikante Ergebnisse aufgetreten. Dies könnte angesichts einiger positiver Trends zugunsten von Tofacitinib (+ MTX) im Vergleich zur ZVT (Adalimumab + MTX) dadurch begründet sein, dass nur eine Subgruppe der Studie ORAL STANDARD für die Teilpopulation „c)-Kombi“ zur Bewertung zur Verfügung steht. Hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit zeigen sich wenige positive Ergebnisse zugunsten von Tofacitinib (+ MTX) im Vergleich zur ZVT (Adalimumab + MTX), jedoch auch mehrere Trends zuungunsten von Tofacitinib. Auch hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit traten insgesamt nur sehr wenige statistisch signifikante Ergebnisse bei den dargestellten Endpunkten auf.

Da es sich bei der Evidenzbasis um eine Teilpopulation der doppelblinden Studie ORAL STANDARD handelt (39% der Patienten), die auf Studienebene und auf der Ebene der meisten dargestellten Endpunkte niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, ist für alle nachfolgend diskutierten statistisch signifikanten Ergebnisse die Aussagesicherheit eines „Hinweises“ gerechtfertigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität traten keine statistisch signifikanten Effekte bzw. interpretierbaren Ergebnisse in der Teilpopulation „c)-Kombi“ auf.

In der Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit zeigte sich für die männlichen Patienten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib in einer Reduktion der **Häufigkeit unerwünschter Ereignisse** im Vergleich zu Adalimumab. Für die **Subgruppe der männlichen Patienten** wird somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Tofacitinib abgeleitet

Bei der **Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Tofacitinib in der Subgruppe der jüngeren Patienten (≤ 65 Jahre). Da sich kein plausibles Muster bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erkennen lässt, welches ein relevantes Schadenspotenzial von Tofacitinib im Vergleich zu bDMARD befürchten ließe und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis durch die EMA bestätigt wurde, ist die Ableitung eines generell geringeren Nutzens nicht gerechtfertigt. **Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.**

In der Gesamtschau ist die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der vorliegenden Daten nicht gerechtfertigt. **Für die Teilpopulation „c) Kombi“ lässt sich somit kein Zusatznutzen ableiten.**

Teilpopulation „d)-Kombi“:

Begründung für die Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tofacitinib im Anwendungsgebiet A – erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die bisher unzureichend auf mehr als ein csDMARD angesprochen haben und für die keine MTX-Unverträglichkeit vorliegt – Teilpopulation „d)-Kombi“:

Insgesamt sind bei den dargestellten patientenrelevanten Endpunkten zur Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Tofacitinib nur sehr wenige statistisch signifikante Ergebnisse aufgetreten. Dies könnte dadurch begründet sein, dass nur eine Subgruppe der Studie ORAL STANDARD für die Teilpopulation „d)-Kombi“ zur Bewertung zur Verfügung steht. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigen sich sowohl einige positive Ergebnisse zugunsten von Tofacitinib (+ MTX) im Vergleich zur ZVT (Adalimumab + MTX), als auch einige Trends zuungunsten von Tofacitinib. Hinsichtlich der Verträglichkeit traten insgesamt keinerlei statistisch signifikante Ergebnisse bei den dargestellten Endpunkten auf.

Da es sich bei der Evidenzbasis um eine Teilpopulation der doppelblinden Studie ORAL STANDARD handelt (51% der Patienten), die auf Studienebene und auf der Ebene der meisten dargestellten Endpunkte niedriges Verzerrungspotenzial besitzt ist, für alle nachfolgend diskutierten statistisch signifikanten Ergebnisse die Aussagesicherheit eines „Hinweises“ gerechtfertigt.

Hinsichtlich der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität traten keine statistisch signifikanten Effekte bzw. interpretierbaren Ergebnisse in der Teilpopulation „d)-Kombi“ auf.

Zu keinem der Endpunkte der Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit lagen statistisch signifikante Ergebnisse vor.

In der Gesamtschau scheint deshalb das Fehlen eines Nachweises für einen Zusatznutzen bei gleichzeitig ebenfalls fehlendem Nachweis für einen generell geringeren Nutzen von Tofacitinib eine gerechtfertigte Bewertung der vorliegenden Ergebnisse für die Teilpopulation „d)-Kombi“. **Für die Teilpopulation „d)-Kombi“ lässt sich somit kein Zusatznutzen ableiten.**

Für die anderen Teilpopulationen b)-Mono, b)-Kombi, c)-Mono und d)-Mono des Anwendungsgebiets A liegt jeweils keine Evidenz zur Bewertung eines Zusatznutzens vor.

Anwendungsgebiet B:

Es liegt keine Evidenz zur Bewertung eines Zusatznutzens vor. Daher ist ein Zusatznutzen für Tofacitinib im Anwendungsgebiet B nicht belegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Tofacitinib in Kombination mit MTX im vorliegenden Nutzendossier sind erwachsene Patienten mit einer moderaten bis schweren rheumatoiden Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit mindestens einem csDMARDs angesprochen oder diese(s) nicht vertragen haben. Tofacitinib kann alternativ als Monotherapie gegeben werden, falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine MTX-Therapie ungeeignet ist.

Speziell im **Anwendungsgebiet A** umfasst die Zielpopulation die Gruppe der Patienten im Rahmen der Zulassung von Tofacitinib, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit mindestens einem csDMARD angesprochen haben. Im Anwendungsgebiet A dürfen die Patienten im Indikationsgebiet noch keine Therapie mit einem bDMARD erhalten haben.

Speziell im **Anwendungsgebiet B** umfasst die Zielpopulation die Gruppe der Patienten im Rahmen der Zulassung von Tofacitinib, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit mindestens einem bDMARD angesprochen haben.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei RA besteht ein hoher medizinischer Bedarf für weitere, neue und gut verträgliche Therapieoptionen, die zielgerichtet in den zugrundeliegenden Pathomechanismus der RA eingreifen, die die Krankheitsaktivität kontrollieren und mögliche Schübe und Organschädigungen reduzieren oder vermeiden und die Therapietreue erhöhen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den Modulen 3A und 3B dieses Nutzendossiers wird dargelegt, dass trotz derzeit verfügbarer Therapien, weiterhin medizinischer Bedarf für zusätzliche Behandlungsoptionen mit neuen Wirkmechanismen, nachgewiesener Wirksamkeit und akzeptablen Sicherheitsprofil bei Patienten mit moderater bis schwerer RA besteht. Dies gilt insbesondere in den Teilpopulationen der von der Zulassung von Tofacitinib beschriebenen Patienten in den Anwendungsgebieten A und B, die bereits mit mindestens einer csDMARD-Therapie bzw. einer bDMARD-Therapie behandelt wurden, ohne dass sie darauf befriedigend angesprochen haben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere csDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen.	Teilpopulation b)-Mono: 3.356 bis 5.163 Teilpopulation b)-Kombi: 13.422 bis 20.649 Teilpopulation c)-Mono: 14.630 bis 22.507 Teilpopulation c)-Kombi: 58.517 bis 90.025 Teilpopulation d)-Mono: 9.042 bis 13.910 Teilpopulation d)-Kombi: 36.165 bis 55.638
B	Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere bDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen.	Teilpopulation e)-Mono: 2.733 bis 11.422 Patienten Teilpopulation e)-Kombi: 10.929 bis 45.687 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere csDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen.	Teilpopulation b)-Mono	kein Zusatznutzen belegt	3.356 bis 5.163
		Teilpopulation b)-Kombi	kein Zusatznutzen belegt	13.422 bis 20.649
		Teilpopulation c)-Mono	kein Zusatznutzen belegt	14.630 bis 22.507
		Teilpopulation c)-Kombi	kein Zusatznutzen belegt	58.517 bis 90.025
		Teilpopulation d)-Mono	kein Zusatznutzen belegt	9.042 bis 13.910
		Teilpopulation d)-Kombi	kein Zusatznutzen belegt	36.165 bis 55.638
B	Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere bDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen.	Teilpopulation e)-Mono	kein Zusatznutzen belegt	2.733 bis 11.422
		Teilpopulation e)-Kombi	kein Zusatznutzen belegt	10.929 bis 45.687
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	b)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 18.144,70 <u>Folgejahre:</u> 18.038,30	<u>1. Jahr:</u> 60.893.613,20 - 93.681.086,10 <u>Folgejahre:</u> 60.536.534,80 - 93.131.742,90
A	b)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 18.306,34 - 18.372,57 <u>Folgejahre:</u> 18.084,67 - 18.150,90	<u>1. Jahr:</u> 245.707.695,48 - 379.375.197,93 <u>Folgejahre:</u> 242.732.440,74 - 374.797.934,10
A	c)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 18.144,70 <u>Folgejahre:</u> 18.038,30	<u>1. Jahr:</u> 265.456.961,00 - 408.382.762,90 <u>Folgejahre:</u> 263.900.329,00 - 405.988.018,10
A	c)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 18.306,34 - 18.372,57 <u>Folgejahre:</u> 18.084,67 - 18.150,90	<u>1. Jahr:</u> 1.071.232.097,78 - 1.653.990.614,25 <u>Folgejahre:</u> 1.058.260.634,39 - 1.634.034.772,50
A	d)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 18.144,70 <u>Folgejahre:</u> 18.038,30	<u>1. Jahr:</u> 164.064.377,40 - 252.392.777,00 <u>Folgejahre:</u> 163.102.308,60 - 250.912.753,00
A	d)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 18.306,34 - 18.372,57 <u>Folgejahre:</u> 18.084,67 - 18.150,90	<u>1. Jahr:</u> 662.048.786,10 - 1.022.213.049,66 <u>Folgejahre:</u> 654.032.090,55 - 1.009.879.774,20
B	e)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 18.144,70 <u>Folgejahre:</u> 18.038,30	<u>1. Jahr:</u> 49.589.465,10 - 207.248.763,40 <u>Folgejahre:</u> 49.298.673,90 - 206.033.462,60

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

B	e)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 18.306,34 - 18.372,57 <u>Folgejahre:</u> 18.084,67 - 18.150,90	<u>1. Jahr:</u> 200.069.989,86 - 839.387.605,59 <u>Folgejahre:</u> 197.647.358,43 - 829.260.168,30
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>1. Jahr:</u> 2.719.062.985,92 - 4.856.671.856,83 <u>Folgejahre:</u> 2.689.510.370,41 - 4.804.038.625,70

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Da weder für Anwendungsgebiet A noch für Anwendungsgebiet B ein Zusatznutzen belegt werden konnte, entstehen der GKV keine Kosten bei Patienten mit einem belegten Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro

Da kein Zusatznutzen belegt werden konnte, entstehen der GKV innerhalb der Patientengruppen mit Zusatznutzen keine Kosten.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit RA ohne Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren, die unzureichend auf csDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Leflunomid	Teilpopulation b)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 691,94 - 929,84 <u>Folgejahre:</u> 628,94 - 866,84	<u>1. Jahr:</u> 2.322.150,64 - 4.800.763,92 <u>Folgejahre:</u> 2.110.722,64 - 4.475.494,92
A	Erwachsene Patienten mit RA ohne Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren, die unzureichend auf csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Leflunomid + MTX	Teilpopulation b)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 738,31 - 1.042,44 <u>Folgejahre:</u> 675,31 - 979,44	<u>1. Jahr:</u> 11.456.750,76 - 23.905.553,79 <u>Folgejahre:</u> 9.064.010,82 - 20.224.456,56
A	Erwachsene Patienten mit RA bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren, die unzureichend auf csDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Adalimumab	Teilpopulation c)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 21.615,69 <u>Folgejahre:</u> 21.509,29	<u>1. Jahr:</u> 316.237.544,70 - 486.504.334,83 <u>Folgejahre:</u> 314.680.912,70 - 484.109.590,03
A	Erwachsene Patienten mit RA bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren, die unzureichend auf csDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX-	Certolizumab Pegol	Teilpopulation c)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 21.872,38 <u>Folgejahre:</u> 18.903,50	<u>1. Jahr:</u> 319.992.919,40 - 492.281.656,66 <u>Folgejahre:</u> 276.558.205,00 - 425.461.074,50

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Unverträglichkeit				
A	Erwachsene Patienten mit RA bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren, die unzureichend auf csDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Etanercept	Teilpopulation c)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 17.212,30 <u>Folgejahre:</u> 17.105,90	<u>1. Jahr:</u> 251.815.949,00 - 387.397.236,10 <u>Folgejahre:</u> 250.259.317,00 - 385.002.491,30
A	Erwachsene Patienten mit RA bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren, die unzureichend auf csDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Tocilizumab	Teilpopulation c)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 21.418,13 <u>Folgejahre:</u> 21.418,13	<u>1. Jahr:</u> 313.347.241,90 - 482.057.851,91 <u>Folgejahre:</u> 313.347.241,90 - 482.057.851,91
A	Erwachsene Patienten mit RA bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren, die unzureichend auf csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Abatacept + MTX	Teilpopulation c)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 20.001,67 - 20.067,90 <u>Folgejahre:</u> 18.148,81 - 18.215,04	<u>1. Jahr:</u> 1.170.437.723,39 - 1.806.612.697,50 <u>Folgejahre:</u> 1.062.013.914,77 - 1.639.808.976,00
A	Erwachsene Patienten mit RA bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren, die unzureichend auf csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Adalimumab + MTX	Teilpopulation c)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 21.777,33 21.843,56 <u>Folgejahre:</u> 21.555,66 - 21.621,89	<u>1. Jahr:</u> 1.274.344.019,61 - 1.966.466.489,00 <u>Folgejahre:</u> 1.261.372.556,22 - 1.946.510.647,25
A	Erwachsene Patienten mit RA bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren, die unzureichend	Certolizumab Pegol + MTX	Teilpopulation c)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 22.034,02 - 22.100,25 <u>Folgejahre:</u> 18.949,87 -	<u>1. Jahr:</u> 1.289.364.748,34 - 1.989.575.006,25 <u>Folgejahre:</u> 1.108.889.542,79 -

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	auf csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit			19.016,10	1.711.924.402,50
A	Erwachsene Patienten mit RA bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren, die unzureichend auf csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Etanercept + MTX	Teilpopulation c)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 17.373,94 - 17.440,17 <u>Folgejahre:</u> 17.152,27 - 17.218,50	<u>1. Jahr:</u> 1.016.670.846,98 - 1.570.051.304,25 <u>Folgejahre:</u> 1.003.699.383,59 - 1.550.095.462,50
A	Erwachsene Patienten mit RA bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren, die unzureichend auf csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Golimumab + MTX	Teilpopulation c)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 20.319,49 - 20.385,72 <u>Folgejahre:</u> 20.097,82 - 20.164,05	<u>1. Jahr:</u> 1.189.035.596,33 - 1.835.224.443,00 <u>Folgejahre:</u> 1.176.064.132,94 - 1.815.268.601,25
A	Erwachsene Patienten mit RA bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren, die unzureichend auf csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Tocilizumab + MTX	Teilpopulation c)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 21.579,77 - 21.646,00 <u>Folgejahre:</u> 21.464,50 - 21.530,73	<u>1. Jahr:</u> 1.262.783.401,09 - 1.948.681.150,00 <u>Folgejahre:</u> 1.256.038.146,50 - 1.938.303.968,25
A	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf mehr als ein csDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Adalimumab	Teilpopulation d)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 21.615,69 <u>Folgejahre:</u> 21.509,29	<u>1. Jahr:</u> 195.449.068,98 - 300.674.247,90 <u>Folgejahre:</u> 194.487.000,18 - 299.194.223,90
A	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend	Certolizumab Pegol	Teilpopulation d)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 21.872,38	<u>1. Jahr:</u> 197.770.059,96 -

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	auf mehr als ein csDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit			<u>Folgejahre:</u> 18.903,50	304.244.805,80 <u>Folgejahre:</u> 170.925.447,00 - 262.947.685,00
A	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf mehr als ein csDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Etanercept	Teilpopulation d)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 17.212,30 <u>Folgejahre:</u> 17.105,90	<u>1. Jahr:</u> 155.633.616,60 - 239.423.093,00 <u>Folgejahre:</u> 154.671.547,80 - 237.943.069,00
A	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf mehr als ein csDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Tocilizumab	Teilpopulation d)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 21.418,13 <u>Folgejahre:</u> 21.418,13	<u>1. Jahr:</u> 193.662.731,46 - 297.926.188,30 <u>Folgejahre:</u> 193.662.731,46 - 297.926.188,30
A	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf mehr als ein csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Abatacept + MTX	Teilpopulation d)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 20.001,67 - 20.067,90 <u>Folgejahre:</u> 18.148,81 - 18.215,04	<u>1. Jahr:</u> 723.360.395,55 - 1.116.537.820,20 <u>Folgejahre:</u> 656.351.713,65 - 1.013.448.395,52
A	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf mehr als ein csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Adalimumab + MTX	Teilpopulation d)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 21.777,33 21.843,56 <u>Folgejahre:</u> 21.555,66 - 21.621,89	<u>1. Jahr:</u> 787.577.139,45 - 1.215.331.991,28 <u>Folgejahre:</u> 779.560.443,90 - 1.202.998.715,82
A	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf mehr als ein csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer	Certolizumab Pegol + MTX	Teilpopulation d)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 22.034,02 - 22.100,25 <u>Folgejahre:</u> 18.949,87 - 19.016,10	<u>1. Jahr:</u> 796.860.333,30 - 1.229.613.709,50 <u>Folgejahre:</u> 685.322.048,55 - 1.058.017.771,80

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	MTX- Unverträglichkeit				
A	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf mehr als ein csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX- Unverträglichkeit	Etanercept + MTX	Teilpopulation d)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 17.373,94 - 17.440,17 <u>Folgejahre:</u> 17.152,27 - 17.218,50	<u>1. Jahr:</u> 628.328.540,10 - 970.336.178,46 <u>Folgejahre:</u> 620.311.844,55 - 958.002.903,00
A	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf mehr als ein csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX- Unverträglichkeit	Golimumab + MTX	Teilpopulation d)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 20.319,49 - 20.385,72 <u>Folgejahre:</u> 20.097,82 - 20.164,05	<u>1. Jahr:</u> 734.854.355,85 - 1.134.220.689,36 <u>Folgejahre:</u> 726.837.660,30 - 1.121.887.413,90
A	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf mehr als ein csDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX- Unverträglichkeit	Tocilizumab + MTX	Teilpopulation d)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 21.579,77 - 21.646,00 <u>Folgejahre:</u> 21.464,50 - 21.530,73	<u>1. Jahr:</u> 780.432.382,05 - 1.204.340.148,00 <u>Folgejahre:</u> 776.263.642,50 - 1.197.926.755,74
B	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf ein oder mehrere bDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX- Unverträglichkeit	Adalimumab	Teilpopulation e)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 21.615,69 <u>Folgejahre:</u> 21.509,29	<u>1. Jahr:</u> 59.075.680,77 - 246.894.411,18 <u>Folgejahre:</u> 58.784.889,57 - 245.679.110,38
B	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf ein oder mehrere bDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX- Unverträglichkeit	Certolizumab Pegol	Teilpopulation e)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 21.872,38 <u>Folgejahre:</u> 18.903,50	<u>1. Jahr:</u> 59.777.214,54 - 249.826.324,36 <u>Folgejahre:</u> 51.663.265,50 - 215.915.777,00
B	Erwachsene Patienten mit RA,	Etanercept	Teilpopulation e)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 17.212,30	<u>1. Jahr:</u> 47.041.215,90 -

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	die unzureichend auf ein oder mehrere bDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit			<u>Folgejahre:</u> 17.105,90	196.598.890,60 <u>Folgejahre:</u> 46.750.424,70 - 195.383.589,80
B	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf ein oder mehrere bDMARD angesprochen haben – bei Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Tocilizumab	Teilpopulation e)-Mono	<u>1. Jahr:</u> 21.418,13 <u>Folgejahre:</u> 21.418,13	<u>1. Jahr:</u> 58.535.749,29 - 244.637.880,86 <u>Folgejahre:</u> 58.535.749,29 - 244.637.880,86
B	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf ein oder mehrere bDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Abatacept + MTX	Teilpopulation e)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 20.001,67 - 20.067,90 <u>Folgejahre:</u> 18.148,81 - 18.215,04	<u>1. Jahr:</u> 218.598.251,43 - 916.842.147,30 <u>Folgejahre:</u> 199.072.172,16 - 832.190.532,48
B	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf ein oder mehrere bDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Adalimumab + MTX	Teilpopulation e)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 21.777,33 21.843,56 <u>Folgejahre:</u> 21.555,66 - 21.621,89	<u>1. Jahr:</u> 238.004.439,57 - 997.966.725,72 <u>Folgejahre:</u> 235.581.808,14 - 987.839.288,43
B	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf ein oder mehrere bDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Certolizumab Pegol + MTX	Teilpopulation e)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 22.034,02 - 22.100,25 <u>Folgejahre:</u> 18.949,87 - 19.016,10	<u>1. Jahr:</u> 240.809.804,58 - 1.009.694.121,75 <u>Folgejahre:</u> 207.103.129,23 - 868.788.560,70
B	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf ein oder mehrere bDMARD angesprochen haben – ohne	Etanercept + MTX	Teilpopulation e)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 17.373,94 - 17.440,17 <u>Folgejahre:</u> 17.152,27 - 17.218,50	<u>1. Jahr:</u> 189.879.790,26 - 796.789.046,79 <u>Folgejahre:</u> 187.457.158,83 - 786.661.609,50

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit				
B	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf ein oder mehrere bDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Golimumab + MTX	Teilpopulation e)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 20.319,49 - 20.385,72 <u>Folgejahre:</u> 20.097,82 - 20.164,05	<u>1. Jahr:</u> 222.071.706,21 - 931.362.389,64 <u>Folgejahre:</u> 219.649.074,78 - 921.234.952,35
B	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf ein oder mehrere bDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Tocilizumab + MTX	Teilpopulation e)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 21.579,77 - 21.646,00 <u>Folgejahre:</u> 21.464,50 - 21.530,73	<u>1. Jahr:</u> 235.845.306,33 - 988.940.802,00 <u>Folgejahre:</u> 234.585.520,50 - 983.674.461,51
B	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf ein oder mehrere bDMARD angesprochen haben – ohne Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	Rituximab + MTX	Teilpopulation e)-Kombi	<u>1. Jahr:</u> 16.004,72 - 16.070,95 <u>Folgejahre:</u> 15.783,05 - 15.849,28	<u>1. Jahr:</u> 174.915.584,88 - 734.233.492,65 <u>Folgejahre:</u> 172.492.953,45 - 724.106.055,36
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Tofacitinib sind für die Anwendungsgebiete A und B identisch, weshalb diese hier zusammenfassend dargestellt sind.

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich ausschließlich auf die Fachinformation (FI) zu XELJANZ. Im Folgenden wird auf die jeweiligen Abschnitte der Fachinformation verwiesen, der besseren Lesbarkeit wegen jedoch nicht jedes Mal das Zitat angegeben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 5 mg.

Dosisanpassung

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat nicht erforderlich.

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit XELJANZ zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Bei dosisbezogenen anomalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen 1, 2 und 3 richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl unter 750 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der FI)	
Laborwert (Zellen/mm ³)	Empfehlung
ALC größer oder gleich 750	Dosis sollte beibehalten werden.
ALC 500-750	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die ALC größer als 750 ist. Bei einer ALC über 750 kann die Behandlung mit zweimal täglich 5 mg wieder aufgenommen werden.
ALC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 2: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4)	
Laborwert (Zellen/mm ³)	Empfehlung
ANC über 1.000	Dosis sollte beibehalten werden.
ANC 500–1.000	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die ANC größer als 1.000 ist. Bei einer ANC über 1.000 kann die Behandlung mit zweimal täglich 5 mg wieder aufgenommen werden.
ANC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3: Niedriger Hämoglobinwert

Niedriger Hämoglobinwert (Abschnitt 4.4 der FI)	
Laborwert (g/dl)	Empfehlung
Hb-Abfall bis 2 g/dl und ein Hb-Wert von 9,0 g/dl oder darüber	Dosis sollte beibehalten werden.
Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl oder Hb-Wert von weniger als 8,0 g/dl (durch Testwiederholung bestätigt)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die XELJANZ-Dosis sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) auf einmal täglich 5 mg reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der FI). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die reduzierte Dosis von einmal täglich 5 mg auch nach der Hämodialyse beibehalten werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Dosis sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) auf einmal täglich 5 mg reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der FI). XELJANZ darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die Datenlage begrenzt.

Ältere Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken haben, können XELJANZ 5 mg Tabletten zerkleinert mit Wasser einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XELJANZ bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt im Anwendungsgebiet juvenile idiopathische Arthritis keinen relevanten Nutzen von XELJANZ bei Kindern unter 2 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. XELJANZ kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Tuberkulose (TB), schwere Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der FI)
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 der FI)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der FI)

Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen finden sich in der FI.