

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 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.04.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel von Tofacitinibcitrat (CP-690,550-10)	7
Abbildung 2-2: Therapie-Algorithmus für die Rheumatoide Arthritis (gemäß S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie).....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bDMARD	<i>biological DMARD</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHO	<i>chinese hamster ovary</i>
csDMARD	<i>conventional synthetic DMARD</i>
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	<i>disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EULAR	European League against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
LDA	<i>low disease activity</i>
MTX	Methotrexat
PEG	Polyethylenglycol
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rheumatoide Arthritis
RMP	Risiko-Management-Plan
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFR1/2	Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1/2
tsDMARD	<i>targeted synthetic DMARD</i>
TyK2	Tyrosinkinase-2
USA	United States of America

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
nicht vermarktet	EU/1/17/1178/001	5 mg	60 (Flasche)
nicht vermarktet	EU/1/17/1178/002	5 mg	180 (Flasche)
07211533	EU/1/17/1178/003	5 mg	56 (Blisterpackung)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Einleitung und Zulassungshistorie

Tofacitinib ist eine neuartige, oral anzuwendende selektive immunmodulierende Substanz aus der Klasse der Januskinase (JAK)-Inhibitoren, die unter dem Handelsnamen XELJANZ® erstmals am 06.11.2012 in den USA zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen zugelassen wurde. Weitere Zulassungen in der genannten Indikation erfolgten in weiteren Ländern, darunter Kanada (17.04.2014), Australien (05.02.2015), Japan (25.03.2013) und die Schweiz (12.07.2013).

Am 27.10.2011 reichte der pharmazeutische Unternehmer (Pfizer Limited) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) einen Antrag auf Zulassung von Tofacitinib als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer RA, die unzureichend auf eine vorbestehende Basistherapie mit „Disease-modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs) ansprachen, ein (1). Am 25.04.2013 wurde durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*; CHMP) der EMA eine negative Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Tofacitinib in der beantragten Indikation ausgesprochen. Der CHMP bestätigte zwar eine Verbesserung der Anzeichen und Symptome der RA sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit, jedoch reichten die vorgelegten Daten der Zulassungsbehörde nicht aus, Bedenken hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Tofacitinib vollständig auszuräumen. (1). Der pharmazeutische Unternehmer ersuchte daraufhin am 13.06.2013 um Überprüfung des Gutachtens. An diesem Prozess war eine „ad hoc Expertengruppe“ beteiligt, die nach Bewertung der eingereichten Daten zu dem Schluss kam, dass Tofacitinib für Patienten, die unzureichend auf eine Vortherapie mit mindestens einem Biologikum ansprachen, geeignet sei. Weiterhin war der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*; PRAC) in die Überprüfung des Gutachtens eingebunden. Der PRAC beurteilte die Risikobewertung und den verbesserten „Risk-Management-Plan“ (RMP) und stufte die Risiken als adäquat und kontrollierbar ein. Am 25.07.2013 wurde nach Überprüfung des ursprünglichen Gutachtens durch den CHMP und Diskussionen zu einer veränderten Indikation die Versagung der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

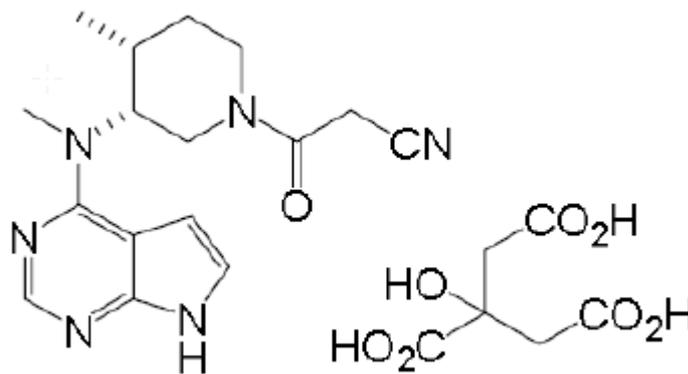
Genehmigung für das Inverkehrbringen mit einem Abstimmungsverhältnis von 13 positiven zu 19 negativen Bewertungen bestätigt (2).

Auf Basis der seit dem Versagen der Zulassung im Juli 2013 neu erhobenen Daten wurde am 03.03.2016 vom pharmazeutischen Unternehmer ein neuer Zulassungsantrag bei der EMA eingereicht. Am 26.01.2017 hat der CHMP die Zulassungsempfehlung (*positive opinion*) ausgesprochen; die Zulassung wurde am 22.03.2017 erteilt.

Chemische Struktur und Wirkmechanismus von Tofacitinib

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 (3). Die Strukturformel von Tofacitinib als Citratsalz ist in Abbildung 2-1 dargestellt.

Abbildung 2-1: Strukturformel von Tofacitinibcitrat (CP-690,550-10)



Quelle: (3).

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) (3, 4).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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.

Beschreibung der aktuellen Therapielandschaft der rheumatoiden Arthritis

Bis Ende der 1990er Jahre waren die medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der RA beschränkt auf eine Therapie mit

- (i) den rein symptomatisch wirkenden Analgetika,
- (ii) den vergleichsweise gering anti-entzündlich wirkenden nicht-steroidalen Antirheumatika und
- (iii) den stark anti-entzündlich wirkenden Glukokortikosteroiden sowie
- (iv) auf die krankheitsmodifizierende Therapie mit den sog. Basistherapeutika (DMARDs im englischen Sprachgebrauch) wie z.B. MTX, Sulfasalazin, Penicillamin, Goldverbindungen, etc. Im Jahre 1999 wurde zusätzlich in der EU das DMARD Leflunomid zugelassen.

Diese klassischen DMARDs werden in der aktuellen Terminologie als „conventional synthetic DMARDs (csDMARDs)“ bezeichnet. Mit der Einführung des rekombinant produzierten monoklonalen Antikörpers Infliximab zur selektiven Blockade des pro-inflammatorischen Zytokins TNF im Jahre 1998 in den USA bzw. 1999 in der EU wurde eine neue Ära der medikamentösen RA-Behandlung eingeleitet, die bis heute eine Reihe von selektiv wirksamen Medikamenten hervorgebracht hat. Diese greifen an unterschiedlichen Stellen der an der Pathogenese der RA beteiligten Entzündungskaskaden ein und werden klassenübergreifend aufgrund ihrer biotechnologischen Herstellungsweise als „Biologika“ oder „biologic DMARDs (bDMARDs)“ bezeichnet. Hierzu zählen, neben den bereits erwähnten TNF-Blockern (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab) und den derzeit zugelassenen biosimilaren Analoga zu Infliximab und Etanercept, der IL-6-Blocker Tocilizumab, der IL-1-Blocker Anakinra, der Depletion-vermittelnde anti-CD20-Antikörper Rituximab sowie der Costimulationsblocker Abatacept.

Durch die Entwicklung der niedermolekular synthetischen, aber selektiv wirksamen JAK-Inhibitoren wie Tofacitinib ist jetzt eine neue, nicht-biotechnologisch hergestellte, jedoch zielgerichtet wirksame Gruppe von Medikamenten entstanden, aufgrund der eine Modifizierung der Therapie-Nomenklatur bei der RA erforderlich wurde (5), und die in den

aktuellen Behandlungsrichtlinien zur RA, in Abgrenzung zu den konventionellen synthetischen DMARDs, als „targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)“ bezeichnet werden.

Bezüglich der derzeit zugelassenen biosimilaren TNF-Blocker wurden bei der Behandlung der RA bislang keine relevanten Unterschiede zum jeweiligen Originalpräparat hinsichtlich ihrer Wirksamkeit oder Sicherheit festgestellt (6), so dass im gesamten Nutzendossier (und somit auch im vorliegenden Modul 2 des Nutzendossiers) keine Unterteilung in originale (boDMARDs) versus biosimilare TNF-Blocker (bsDMARDs) vorgenommen wird.

Übersicht über Leitlinien, die relevante Therapiealgorithmen beinhalten

Die aktuellen Behandlungsalgorithmen der RA werden im Wesentlichen in der zuletzt in 2012 aktualisierten deutschen S1-Leitlinie (7) der „Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)“, den zuletzt in 2013 aktualisierten Empfehlungen der „European League against Rheumatism (EULAR)“ (8), und den zuletzt in 2015 aktualisierten Leitlinien des „American College of Rheumatology (ACR)“ (9) beschrieben, wobei die deutschen Leitlinien inhaltlich grundsätzlich an die EULAR-Empfehlungen angelehnt sind. All diesen Leitlinien ist gemein, dass zur Vermeidung irreversibler funktioneller und struktureller Schäden prinzipiell eine möglichst frühzeitige Diagnose mit rasch nachfolgender effektiver Behandlung erfolgen sollte, wobei als Erstlinientherapie prinzipiell ein csDMARD (vorzugsweise MTX) zum Einsatz kommen sollte. Bei bekannter MTX-Unverträglichkeit sollte mit einem anderen csDMARD, wie z.B. Leflunomid oder Sulfasalazin, begonnen werden (7, 8). Bei einem ausbleibenden Ansprechen auf die Therapie gemäß des Treat-To-Target-Ansatzes (üblicherweise mit Remission als Behandlungsziel) sollte die Behandlung nach 3 Monaten ggf. angepasst und spätestens nach 6 Monaten umgestellt werden (dies gilt auch für die nachfolgenden Therapielinien).

Bei der Wahl der Zweitlinien-Therapie (d.h. nach inadäquatem Ansprechen auf die Initialtherapie mit csDMARDs, bzw. deren Unverträglichkeit) unterscheiden sich die Empfehlungen der EULAR und der darauf aufbauenden Leitlinie der DGRh von denen der amerikanischen Leitlinie des ACR. Während die EULAR und die DGRh in der Zweitlinie die Kombination aus zwei csDMARDs und bei hoher Krankheitsaktivität, insbesondere mit ungünstigen Prognosefaktoren, die Kombination aus MTX mit einem bDMARD empfehlen, spricht sich das ACR entweder für die Kombinationsbehandlung mit csDMARD oder mit einem TNF-Blocker oder einem nicht-TNF-Biologikum oder mit Tofacitinib aus, ohne eine der Alternativen zu bevorzugen. Bezüglich der Wahl des bDMARD als Zweit- bzw. Drittlinientherapie stimmen die Leitlinien dahingehend überein, dass keines der zugelassenen bDMARDs zu bevorzugen ist und sich die Therapieentscheidung nach patientenindividuellen Kriterien wie Komorbiditäten, Nebenwirkungen sowie der Einnahme von Begleitmedikation richten sollte. Eine Ausnahme, bezogen auf die Wirksamkeit, stellt lediglich der Wirkstoff Anakinra dar, der als einziger Wirkstoff in den Leitlinien der EULAR und DGRh als weniger effektiv beschrieben wird, und von dem ACR aufgrund des seltenen Einsatzes bei der RA erst gar nicht im Therapiealgorithmus aufgenommen wurde (7-9).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

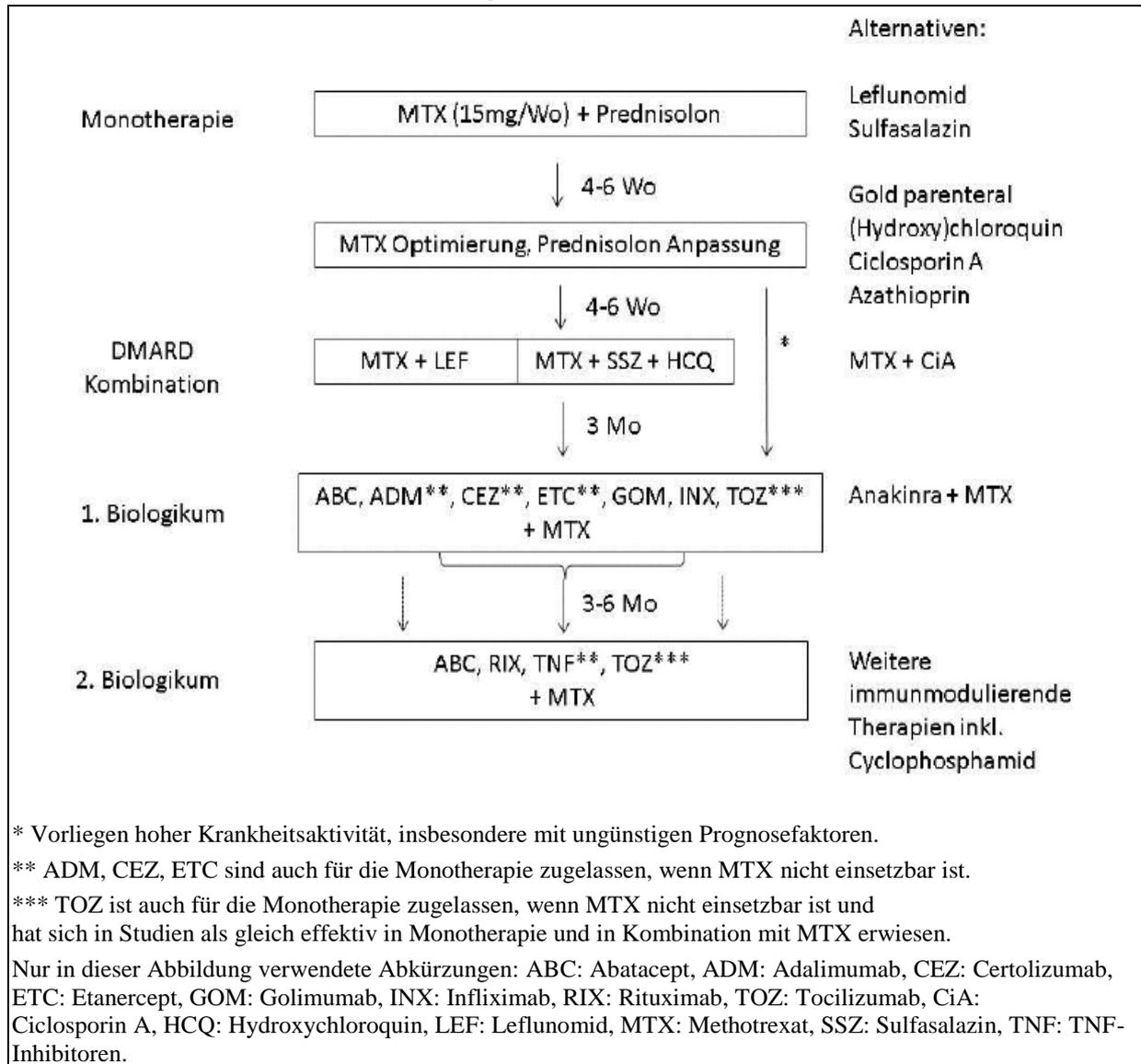
Auf dem Kongress der European League against Rheumatism (EULAR) im Juni 2016 wurde der Entwurf der überarbeiteten europäischen Leitlinie vorgestellt, welche bislang noch nicht anderweitig publiziert und noch nicht finalisiert ist. Einer der wichtigsten Unterschiede zur aktuellen Leitlinie bezieht sich auf den Einsatz von Tofacitinib. Tofacitinib wird demnach bereits nach dem Versagen auf das erste csDMARD bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren empfohlen (10).

Tofacitinib ist bereits explizit sowohl in der ACR-Leitlinie als Zweitlinientherapie nach MTX-Versagen (9) als auch in den EULAR-Empfehlungen genannt, wobei hier, wohl aufgrund der noch fehlenden klinischen Erfahrungen bei der Langzeitanwendung, ein Einsatz erst in einem relativ späten Stadium des Therapiealgorithmus, d.h. nach Versagen auf ein vorangehend gegebenes Biologikum, empfohlen wird (8).

Detaillierte Beschreibung des für Deutschland empfohlenen Therapiealgorithmus

Der Therapiealgorithmus auf Basis der aktuell gültigen deutschen Leitlinie (derzeit noch ohne explizite Erwähnung der JAK-Inhibitoren) ist in Abbildung 2-2 genauer dargestellt. Gemäß dieses Algorithmus wird nach Diagnosestellung der Beginn einer Monotherapie mit einem csDMARD (bevorzugt MTX) empfohlen. Bei Kontraindikationen gegen MTX, oder wenn MTX nicht vertragen wird, können initial die csDMARDs Sulfasalazin oder Leflunomid angewendet werden. Zur Suppression der Krankheitsaktivität und in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik wird die zusätzliche Gabe von Glukokortikosteroiden empfohlen. Die initiale Dosis von MTX bzw. anderen csDMARDs sowie die Glukokortikosteroiddosis sollten nach 4-6 Wochen überprüft und ggf. angepasst werden. Unter diesen Voraussetzungen der optimierten Therapie sollte nach weiteren 4-6 Wochen, also nach insgesamt 12 Wochen (=3 Monate) nach Beginn der Therapie, ein eindeutiger Therapieerfolg, möglichst eine Remission oder zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität (Low Disease Activity, LDA), erreicht werden. Wenn dieser Therapieerfolg nicht erzielt werden kann, sollte eine csDMARD-Kombinationstherapie (z.B. MTX + Leflunomid) erfolgen. Bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, insbesondere bei Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren, kann bereits nach dem Versagen des ersten csDMARD eine Therapie mit einem bDMARD erfolgen. Auch Patienten, die nach dem Versagen des ersten csDMARD mit einer Kombinationstherapie mit mehreren DMARDs behandelt werden und auf die Kombinationstherapie innerhalb weiterer 3 Monate nicht ansprechen, sollten in der Folge mit einem bDMARD behandelt werden. Falls sich auch unter Therapie mit einem bDMARD kein ausreichender Therapieerfolg innerhalb von 3-6 Monaten einstellt, sollte das bDMARD gewechselt werden.

Abbildung 2-2: Therapie-Algorithmus für die Rheumatoide Arthritis (gemäß S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie)



Quelle: (7).

Beschreibung der innerhalb des Therapiealgorithmus zur Verfügung stehenden Medikamente mit vergleichbarem Stellenwert wie Tofacitinib (d.h. ohne klassische DMARDs)

Die molekulare Struktur und die Wirkmechanismen der einzelnen derzeit für die RA zugelassenen Biologika, für die Tofacitinib auf Basis des o.g. Therapiealgorithmus eine Behandlungsalternative in der Zweit- oder Drittlinientherapie (d.h. nach csDMARDs) darstellt, werden im Folgenden kurz skizziert. All diese Biologika greifen selektiv an unterschiedlichen Stellen inflammatorischer Signalwege an (d.h. Inhibition pro-inflammatorischer Zytokine: TNF, IL-1, Il-6; auf zellulärer Ebene: Inhibition der Aktivierung von T-Zellen oder Depletion von B-Zellen) und weisen somit einen extrazellulären

Wirkmechanismus auf, der sich von dem von Tofacitinib (JAK-Inhibition) grundsätzlich unterscheidet.

TNF-Blocker

Den TNF-Blockern ist gemein, dass sie mit hoher Affinität und Spezifität an löslichen und membrangebundenen TNF binden und somit dessen Bindung an die physiologischen Zielrezeptoren (d.h. TNFR1 und TNFR2) inhibieren und auf diese Weise dessen nachgelagerte biologische Effekte modulieren.

Adalimumab (HUMIRA[®]) ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in CHO-Zellen exprimiert wird. Adalimumab wird als subkutane Injektion verabreicht und kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber MTX, oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen TNF-Rezeptoren blockiert (11).

Certolizumab pegol (CIMZIA[®]) ist ein rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gegen TNF, das in *E. coli* exprimiert und mit Polyethylenglycol (PEG) konjugiert wird. Certolizumab wird als subkutane Injektion verabreicht und kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber MTX, oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, als Monotherapie angewendet werden. Certolizumab neutralisiert TNF (12).

Etanercept (ENBREL[®], BENEPALI[®]) ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus CHO-Zellen gewonnen wird. Etanercept wird als subkutane Injektion verabreicht und kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber MTX, oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden. Etanercept ist ein kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächenrezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF (13, 14).

Golimumab (SIMPONI[®]) ist ein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer murinen Hybridomzelllinie gewonnen wird. Golimumab ist zur subkutanen Anwendung bestimmt und ist in Kombination mit MTX zu verabreichen. Golimumab bildet sowohl mit den löslichen als auch mit den membranständigen bioaktiven Formen von humanem TNF hochaffine, stabile Komplexe und verhindert so die Bindung von TNF an die entsprechenden Rezeptoren (15).

Infliximab (REMICADE[®], REMSIMA[®], INFLECTRA[®]) ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird. Infliximab muss zusammen mit MTX verwendet werden und wird intravenös verabreicht. Infliximab bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF, aber nicht an Lymphotoxin (TNF β) und hemmt die funktionelle Aktivität von TNF (16-18).

Andere Biologika (Nicht-TNF-Blocker)

Abatacept (Orencia[®]) Abatacept ist ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4), gebunden an einen modifizierten Fc-Teil des humanen IgG1. Abatacept wird durch rekombinante DNA-Technologie aus CHO-Zellen gewonnen. Abatacept wird intravenös oder subkutan verabreicht und kann mit oder ohne intravenöse Aufsättigungsdosis initiiert werden. Abatacept wird in Kombination mit MTX verabreicht. Für die volle Aktivierung von T-Lymphozyten werden 2 Signale benötigt, die von antigenpräsentierenden Zellen ausgegeben werden: Das Erkennen eines spezifischen Antigens durch einen T-Zell-Rezeptor (Signal 1) und ein zweites, das costimulatorische Signal. Ein wichtiger costimulatorischer Signalweg beinhaltet die Bindung von CD80- und CD86-Molekülen auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen an den CD28-Rezeptor auf den T-Lymphozyten (Signal 2). Abatacept hemmt diesen costimulatorischen Signalweg selektiv, indem es spezifisch und mit hoher Affinität an CD80 und CD86 bindet. Auf diese Weise moduliert Abatacept die T-Lymphozyten-abhängige Immunantwort und Entzündung (19).

Anakinra (KINERET[®]) ist ein humaner Interleukin-1 Rezeptorantagonist (r-metHuIL-1ra), der in *E. coli*-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird. Anakinra wird als subkutan appliziert und in Kombination mit MTX verabreicht. Anakinra neutralisiert die biologische Aktivität von Interleukin-1 α (IL-1 α) und Interleukin-1 β (IL-1 β) indem es kompetitiv deren Bindung an den Interleukin-1 Typ I Rezeptor (IL-1RI) hemmt. Interleukin-1 (IL-1) ist ein zentrales pro-inflammatorisches Zytokin, das als Mediator vieler zellulärer Antworten dient, einschließlich solcher, die bei einer Synovitis wesentlich sind (20).

Rituximab (MABTHERA[®]) ist ein in CHO-Zellen gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper. Seine konstanten Bereiche bestehen aus humanem IgG1, die variablen Bereiche aus murinen leichten und schweren Kettensequenzen. Rituximab wird als intravenöse Infusion appliziert und in Kombination mit MTX verabreicht. Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, ein nicht glykosyliertes Phosphoprotein, das auf prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Das Fc-Fragment bewirkt immunologische Reaktionen, die eine B-Zell-Lyse vermitteln (21).

Tocilizumab (ROACTEMRA[®]) ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den humanen Interleukin-6-(IL-6)-Rezeptor, produziert mittels rekombinanter DNA-Technologie in CHO-Zellen. Tocilizumab wird als intravenöse Infusion oder subkutan appliziert und kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit MTX unangemessen erscheint. Tocilizumab bindet spezifisch sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (sIL-6R und mIL-6R). Es wurde gezeigt, dass Tocilizumab die sIL-6R- und mIL-6R-vermittelte Signaltransduktion inhibiert. IL-6 ist an verschiedenen physiologischen Prozessen, wie der T-Zell-Aktivierung, Induktion der Sekretion von Immunglobulinen, Induktion der Synthese von hepatischen Akut-Phase-Proteinen und Stimulation der Hämatopoese beteiligt (22).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Die Indikation für Tofacitinib lautet: “ 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.“ (23).

Unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im Nutzendossier zu Tofacitinib zwei Anwendungsgebiete definiert und entsprechend im gesamten Nutzendossier dargestellt. Diese Anwendungsgebiete umfassen zwei unterschiedliche klinische Situationen, nämlich einmal nach csDMARD-Versagen (d.h. Anwendung in Zweitlinientherapie, Anwendungsgebiet A) und einmal nach dem Versagen von in Zweitlinientherapie gegebenen Biologika wie z.B. TNF-Blocker, aber auch anderen Biologika wie Tocilizumab, Abatacept oder Rituximab (d.h. Anwendung in Drittlinientherapie, Anwendungsgebiet B). Diese beiden Anwendungsgebiete von Tofacitinib sind in Tabelle 2-3 dargestellt.

Innerhalb der Anwendungsgebiete wird darüber hinaus entsprechend dem Label für Tofacitinib zwischen der Gabe als Monotherapie und der Kombinationstherapie mit MTX unterschieden, ohne dass diese Unterscheidung eigene Anwendungsgebiete erforderlich macht. Außerdem wird innerhalb der Anwendungsgebiete A und B auf die jeweiligen Patienten-Teilpopulationen eingegangen, die sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben, sofern das Indikationsgebiet von Tofacitinib diese umfasst.

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	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>	nein	22.03.2017	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>	nein	22.03.2017	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation XELJANZ® (23).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf den Wirkmechanismus von Tofacitinib und die regulatorischen Angaben stehen in Form von Zulassungsdokumenten der EMA und aus anderen internationalen Zulassungsverfahren zur Verfügung. Die Beschreibungen des Wirkmechanismus von Tofacitinib und anderer zugelassener Arzneimittel beruhen auf präklinischen und klinischen Studien des pharmazeutischen

Unternehmens und weiteren Publikationen zu diesen Themen sowie auf den aktuellen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel. Zu weiteren offenen Fragen wurden jeweils unsystematische Literaturrecherchen in PubMed durchgeführt.

Für die Beschreibung von Therapieoptionen und Therapiestandards für die Behandlung der RA wurden die aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien der rheumatologischen Fachgesellschaften DGRh (7), EULAR (8), der Draft-Version aktualisierter EULAR-Guidelines (10) und ACR (9) herangezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. 2013. Assessment Report- Xeljanz; Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002542/WC500154697.pdf [Zugriff am: 15.06.2016].
2. European Medicines Agency. 2013. Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xeljanz (Tofacitinib); Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002542/WC500146629.pdf [Zugriff am: 15.06.2016].
3. Pfizer Inc. INVESTIGATOR'S BROCHURE: Tofacitinib - Stand März 2016. 2016.
4. Meyer, DM, Jesson, MI, Li, X, Elrick, MM, Funckes-Shippy, CL, Warner, JD, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:41.
5. Smolen, JS, van der Heijde, D, Machold, KP, Aletaha, D, Landewe, R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3-5.
6. Dorner, T, Strand, V, Cornes, P, Goncalves, J, Gulacsi, L, Kay, J, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):974-82.
7. Krüger, K, Wollenhaupt, J, Albrecht, K, Alten, R, Backhaus, M, Baerwald, C, et al. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. 2012.
8. Smolen, JS, Landewe, R, Breedveld, FC, Buch, M, Burmester, G, Dougados, M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492-509.
9. Singh, JA, Saag, KG, Bridges, SL, Jr., Akl, EA, Bannuru, RR, Sullivan, MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-25.
10. Smolen, JS, Landewe, R. 2016. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis - 2016 update (Presentation at the EULAR 2016 Congress, London). Abrufbar unter:

http://www.eular.org/myUploadData/files/EULAR%20RA%20Management%20recommendations%202016%20update%20June%202016-c_2.pdf [Zugriff am: 23.02.2017].

11. abbvie. Fachinformation: Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: Juni 2016.
12. UCB. Fachinformation: Cimzia® 200 mg Injektionslösung. Stand: Dezember 2015.
13. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation: Enbrel® 25 mg Fertigspritze. Stand: April 2016.
14. Biogen. Fachinformation: Benepali® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Benepali® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2016.
15. MSD. Fachinformation: Simponi® 50 mg Fertigspritze. Stand: Juni 2016.
16. MSD. Fachinformation: REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2016.
17. Mundi Pharma. Fachinformation: Remsima® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2016.
18. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation: Inflectra 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2016.
19. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation: ORENCIA® 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: April 2016.
20. Sobi. Fachinformation: Kineret® 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Stand: März 2016.
21. Roche. Fachinformation: MabThera® i.v. Stand: September 2016.
22. Roche. Fachinformation: RoActemra® s.c. Stand: Juli 2016.
23. European Medicines Agency. EPAR: XELJANZ, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2017.