

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: 30.04.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	8
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).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Strukturformel von Tofacitinibcitrat.....	8

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bDMARD	<i>biological DMARD</i>
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CP-690,550	Bezeichnung für Tofacitinib vor der Vergabe dieses Freinamens (INN) für den Wirkstoff
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	<i>conventional synthetic DMARD</i>
Da	Dalton
DAS	Krankheitsaktivitätsscore ( <i>Disease Activity Score</i> )
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
ESR	Erythrozytensedimentationsrate ( <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> )
EU	Europäische Union
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
MD	Mittelwertsdifferenz
MTX	Methotrexat
OR	<i>Odds Ratio</i>
PT	Bevorzugter Begriff ( <i>Preferred Term</i> )
RA	Rheumatoide Arthritis
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TyK2	Tyrosinkinase-2
UE	Unerwünschtes Ereignis
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

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pfizer Limited	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited
<b>Anschrift:</b>	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

<b>Wirkstoff:</b>	Tofacitinib
<b>Handelsname:</b>	XELJANZ®
<b>ATC-Code:</b>	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 galenische Zubereitung vorliegend als Citratsalz; CP-690,550-10) ist eine niedermolekulare Verbindung mit einem Molekulargewicht von 312.4 Da (freie Base) und 504.5 Da (Citratsalz; siehe Abbildung 1).

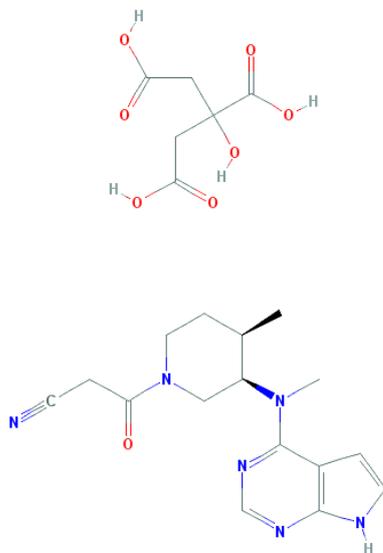


Abbildung 1: Strukturformel von Tofacitinibcitrat

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Wirkmechanismus von Tofacitinib beruht auf der selektiven Inhibition der Januskinasen JAK1, JAK2, JAK3 sowie, in geringerem Umfang, der 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 Modulation 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 rheumatoider Arthritis (RA) und der damit verbundenen Schädigung der Gelenke sowie bezüglich systemischer Auswirkungen. Durch selektive Blockade der Signalvermittlung dieser Kinasen reduziert Tofacitinib die Entzündung und damit die Symptome der RA.

Bislang ist weltweit neben Tofacitinib nur ein weiterer oraler JAK-Inhibitor in der EU zur Behandlung der RA zugelassen (Baricitinib; Zulassung am 15.02.2017). 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)*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<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 <b>Anwendungsgebiet A</b> speziell die Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis bei bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist (Kombinationstherapie mit MTX).</p>	22.3.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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)*

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist.	Adalimumab+Methotrexat
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Im Rahmen der Beschlussfassung vom 19.10.2017 sprach der Gemeinsame Bundesausschuss eine Befristung des Beschlusses für Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX in der Patientenpopulation der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, bis zum 01.05.2018 aus.

Für die neue Patientenpopulation der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, bestimmt der G-BA folgende Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie:

Biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit.

Die Pfizer Pharma GmbH stimmt der Festlegung der ZVT zu und wählt im vorliegenden Nutzendossier Adalimumab+MTX als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

## 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)*

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine bzw. unzureichend auf mehrere csDMARD-Behandlungen angesprochen oder diese nicht vertragen haben, gilt im Vergleich zur ZVT Adalimumab+MTX **ein Zusatznutzen als nicht belegt**. Die Subgruppen zeigten keine relevanten Veränderungen zur Hauptebene.

Evidenzgrundlage bildet eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde Phase-III- (ORAL STANDARD) sowie Phase-IIIb/IV-Studie (ORAL STRATEGY) mit zusammen 1.159 erwachsenen Patienten. Da diese weniger als 10 % nicht mit dem Anwendungsgebiet konforme Patienten enthielten (bDMARD vor Studieneinschluss) wurde deren Einfluss ausschließlich im Rahmen von Sensitivitätsanalysen untersucht, welche die Ergebnisse der Primäranalyse stützten.

### Morbidität

In den Auswertungen zur Remission zeigte sich nur in der Studie ORAL STANDARD für den DAS28-4(ESR) < 2,6 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX (RR = 0,58; 95 %-KI [0,34–0,98], p = 0,043), welcher sich weder in der Studie ORAL STRATEGY noch in der Meta-Analyse bestätigte.

Hinsichtlich der Krankheitsaktivität ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Adalimumab+MTX beim DAS28-4(ESR)  $\leq 3,2$  auf Basis der Meta-Analyse (RR = 0,79; 95 %-KI [0,65–0,95], p = 0,013).

Auch für die EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX (RR = 0,78; 95 %-KI [0,65–0,95], p = 0,012). Jedoch konnte dieser Unterschied nicht hinsichtlich der EULAR-Response – Gute Verbesserung auf Basis des CRP-Wertes festgestellt werden.

Für die ACR70-Response ergab sich in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX (OR = 1,65; 95 %-KI [1,00–2,70],

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

$p = 0,049$ ;  $RD = 8,12\%$  95 %-KI [0,10 %–16,14 %],  $p = 0,047$ ), welcher sich weder in der Studie ORAL STRATEGY noch in der Meta-Analyse bestätigte.

Für den Endpunkt „WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung  $\geq 13$  Punkte)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX ( $RR = 1,87$ ; 95 %-KI [1,08–3,25],  $p = 0,026$ ), welcher jedoch auf Basis der Mittelwertdifferenz nicht beobachtet werden konnte ( $MD = -5,85$  (95 %-KI [-13,30–1,60],  $p = 0,123$ ).

Für die weiteren Morbiditätsparameter zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Lebensqualität

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Sicherheit

Hinsichtlich der UE ergaben sich sowohl positive als auch negative Effekte für Tofacitinib+MTX:

#### *Vorteile:*

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) –  $RR = 0,54$  [0,31–0,95],  $p = 0,031$  (ORAL STRATEGY)
- Gelenkschwellung (PT) –  $RD = -2,48\%$  [-4,82%–-0,13%],  $p = 0,039$  (ORAL STANDARD)
- Hypertonie (PT) –  $RR = 5,00$  [1,11–22,53],  $p = 0,036$  (ORAL STANDARD)
- Therapieabbruch – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) –  $RR = 0,11$  [0,01–0,89],  $p = 0,038$  (Meta-Analyse)

#### *Nachteile:*

- SUE –  $RR = 1,78$  [1,03–3,06],  $p = 0,038$  (ORAL STANDARD)
- SUE: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
  - $RR = 3,67$  [1,04–12,95],  $p = 0,044$  (ORAL STANDARD)
  - $RR = 2,60$  [1,21–5,57],  $p = 0,014$  (Meta-Analyse nicht methodisch sinnvoll, siehe nachfolgende Ausführung)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt lassen sich auf Basis der Auswertungen zu den UE nach SOC und PT keine systematischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachten.

*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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist.	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)*

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib+MTX lagen zwei direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte Studien (ORAL STANDARD/ORAL STRATEGY) mit insgesamt 1.159 erwachsenen Patienten vor.

Die vorliegende Evidenz kann auf Basis der Einzelstudien – mit Ausnahme der Endpunkte mit hohem Verzerrungspotential (Anhaltspunkt) – als ein Hinweis bzw. auf Basis der Meta-Analyse als ein Beleg gewertet werden.

## Morbidität

### *Remission*

Der statistisch signifikante Unterschied in der Studie ORAL STANDARD hinsichtlich der Remission ( $\text{DAS28-4(ESR)} < 2,6$ ) zugunsten von Adalimumab+MTX ( $\text{RR} = 0,58$ ; 95 %-KI [0,34–0,98],  $p = 0,043$ ) konnte in der Studie ORAL STRATEGY nicht bestätigt werden, was auch dazu führte, dass sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachten ließ. Unter Berücksichtigung der Schwellenwerte des IQWiG für schwerwiegende Symptome/Folgekomplikationen ist der Effekt in der ORAL STANDARD als klinisch nicht relevant einzustufen

### *Krankheitsaktivität*

Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Adalimumab+MTX in der Krankheitsaktivität für den  $\text{DAS28-4(ESR)} \leq 3,2$  ergab sich durch die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Einzelstudien ( $\text{RR} = 0,79$ ; 95 %-KI [0,65–0,95],  $p = 0,013$ ). Gemäß IQWiG wird die Krankheitsaktivität der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet, was mit einem geringeren Nutzen von Tofacitinib+MTX einhergehen würde. Allerdings konnte bezüglich der weiteren Operationalisierungen zur Krankheitsaktivität ( $\text{SDAI} \leq 11$ ,  $\text{CDAI} \leq 10$  und  $\text{DAS28-4(CRP)} \leq 3,2$ ) kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet und der festgestellte Unterschied im  $\text{DAS28-4(ESR)} \leq 3,2$  nicht bestätigt werden. Folglich ergibt sich in der Gesamtbewertung des Endpunktes „niedrige Krankheitsaktivität“ – unter Berücksichtigung aller Operationalisierungen, des nicht signifikanten Unterschiedes hinsichtlich des  $\text{CDAI} \leq 10$ , welcher keine Erhebung eines Entzündungsparameters vorsieht und dadurch keine Abhängigkeit auf diese Laborparameter aufweist, sowie des hohen Verzerrungspotenzials für den  $\text{DAS28-4(ESR)}$  in der Studie ORAL STANDARD – kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

### *Response*

Für die EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung liegt der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX ( $\text{RR} = 0,78$ ; 95 %-KI [0,65–0,95],  $p = 0,012$ ) im Rahmen der Meta-Analyse über der seitens des IQWiG definierten klinischen Relevanzschwelle für relative Effektmaße.

Der statistisch signifikante Unterschied für die ACR70-Response zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD zeigte sich weder über alle Effektschätzer ( $\text{RR: } p = 0,051$ ;  $\text{OR: } p = 0,049$ ;  $\text{RD: } p = 0,047$ ) noch in allen Studien bzw. der Meta-Analyse. Darüber hinaus liegt die obere Grenze des Konfidenzintervalls über der Relevanzschwelle von 0,90.

### WLQ

Auch für den WLQ wird, trotz des statistisch signifikanten Unterschiedes zugunsten von Tofacitinib+MTX (RR = 1,87; 95 %-KI [1,08–3,25],  $p = 0,026$ ) in der Dimension „Mentale/Interpersonelle Anforderungen“, kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beansprucht. Dies beruht darauf, dass der obere Rand des Konfidenzintervalls nicht die Relevanzschwelle von 0,90 unterschreitet (Kehrwert: [0,31-0,93]), sich ein Effekt in lediglich einer der vier Dimensionen zeigte und auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zu beobachten ist (MD = -5,85 (95 %-KI [-13,30–1,60],  $p = 0,123$ ).

Folglich ergibt sich insgesamt **kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. keinen geringeren Nutzen** hinsichtlich der Morbidität.

### Lebensqualität

Bei den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden, wodurch sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. keinen geringeren Nutzen** ergibt.

### Sicherheit

Mit Ausnahme des signifikanten Unterschiedes zugunsten von Adalimumab+MTX hinsichtlich der SUE in der Studie ORAL STANDARD ( $p = 0,038$ ) ergab sich auf Basis der aggregierten UEs kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der disaggregierten UE zeigte sich für die Meta-Analyse ein signifikanter Effekt (Abbruch aufgrund UE – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen;  $p = 0,038$ ) zugunsten von Tofacitinib+MTX.

Bei Betrachtung der SOC – schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen ergab sich in der Studie ORAL STANDARD ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX, welcher sich in der Studie ORAL STRATEGY nicht bestätigte. Aufgrund der unterschiedlichen Ausschluss- bzw. Abbruchkriterien bei Lymphopenie sind die Patienten in beiden Studien einem unterschiedlichen Risiko für schwerwiegende Infektionen ausgesetzt, wobei die Vorgaben der FI nur in der ORAL STRATEGY adäquat umgesetzt wurden. Die Meta-Analyse sollte daher für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt werden, da nur die Ergebnisse der ORAL STRATEGY auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Somit ist in der Gesamtbetrachtung der UE von einer Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsgruppen auszugehen. Dies spiegeln auch die Langzeit-Sicherheitsdaten von Tofacitinib wider, welche eine vergleichbare Inzidenzrate an schwerwiegenden Infektionen

im Vergleich zu bDMARDs aufweisen. Insgesamt ist nicht von einem **geringeren bzw. höheren Schaden** auszugehen.

**Zusammenfassend zeigt die vorliegende Evidenz ein vergleichbares Nutzen-/Risiko-Profil für die Behandlung mit Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX bei „bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“. Somit ist weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX 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, welches einer Zweitlinientherapie entspricht.

*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, über die existierenden Therapien hinaus, ein hoher medizinischer Bedarf für weitere, gut verträgliche Therapieoptionen, die zielgerichtet in den zugrundeliegenden Pathomechanismus der RA eingreifen, die Krankheitsaktivität kontrollieren, Schübe und Organschädigungen vermeiden oder reduzieren und die Therapietreue erhöhen.

Dies gilt insbesondere für die von der Zulassung erfasste Patientenpopulation, welche bereits mit mindestens einer csDMARD-Therapie behandelt wurde, ohne dass sie darauf befriedigend angesprochen hat.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist <sup>b</sup>	Kombinationstherapie mit Methotrexat: 70.207 – 97.297
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Da die bDMARD-naiven Patienten (Kombinationstherapie mit MTX) nur einen Teil des Indikationsgebietes von Tofacitinib abbilden, werden ergänzend die Patientenzahlen der weiteren Teilpopulationen des Indikationsgebietes von Tofacitinib für die GKV aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben: 11.400 – 15.799</li> <li>• bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist – Monotherapie: 17.552 – 24.324</li> <li>• bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist – Kombinationstherapie: 70.207 – 97.297</li> <li>• Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben: 7.633 – 50.686</li> </ul>		

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)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<b>A</b>	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere csDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen haben. – Kombinationstherapie mit MTX	kein Zusatznutzen belegt	70.207 – 97.297
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)

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	<u>1. Jahr:</u> 17.792,23 – 17.869,12 <sup>c</sup> <u>Folgejahre:</u> 17.611,82 – 17.688,71 <sup>d</sup>	<u>1. Jahr:</u> 1.249.139.208,88 – 1.738.611.996,02 <u>Folgejahre:</u> 1.236.473.164,01 – 1.721.058.644,25
Abkürzungen: bDMARD = <i>biological</i> DMARD; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MTX = Methotrexat. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Jahrestherapiekosten pro Patient jeweils multipliziert mit 70.207 bis 97.297 Patienten. c: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Tofacitinib (17.560,03 €), MTX (51,79 € bis 128,68 €) und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im ersten Jahr (180,41 €). d: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Tofacitinib (17.560,03 €) und MTX (51,79 € bis 128,68 €).			

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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<u>1. Jahr:</u> 1.249.139.208,88 – 1.738.611.996,02
<u>Folgejahre:</u> 1.236.473.164,01 – 1.721.058.644,25

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Für das vorliegend zu bewertende Anwendungsgebiet A wird kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beansprucht.

---

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)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>

Für das vorliegend zu bewertende Anwendungsgebiet A wird kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beansprucht.

*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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Abatacept+MTX	Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere csDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen haben. – Kombinations-therapie mit MTX	<u>1. Jahr:</u> 19.889,50 – 19.966,39 <sup>c</sup> <u>Folgejahre:</u> 18.131,90 – 18.208,79 <sup>d</sup>	<u>1. Jahr:</u> 1.396.382.266,91 – 1.942.670.107,29 <u>Folgejahre:</u> 1.272.986.443,71 – 1.771.660.900,09
A	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Adalimumab+MTX	siehe oben	<u>1. Jahr:</u> 21.741,49 – 21.818,38 <sup>e</sup> <u>Folgejahre:</u> 21.561,08 – 21.637,97 <sup>f</sup>	<u>1. Jahr:</u> 1.526.404.928,84 – 2.122.863.178,32 <u>Folgejahre:</u> 1.513.738.883,97 – 2.105.309.826,55
A	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Certolizumab Pegol+MTX	siehe oben	<u>1. Jahr:</u> 21.975,45 – 22.052,34 <sup>g</sup> <u>Folgejahre:</u> 18.932,96 – 19.009,85 <sup>h</sup>	<u>1. Jahr:</u> 1.542.830.558,56 – 2.145.626.784,44 <u>Folgejahre:</u> 1.329.226.463,13 – 1.849.601.634,91
A	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Etanercept+MTX	siehe oben	<u>1. Jahr:</u> 17.561,93 – 17.638,82 <sup>i</sup> <u>Folgejahre:</u> 17.381,52 – 17.458,41 <sup>j</sup>	<u>1. Jahr:</u> 1.232.970.559,92 – 1.716.204.529,00 <u>Folgejahre:</u> 1.220.304.515,05 – 1.698.651.177,23
A	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Golimumab+MTX	siehe oben	<u>1. Jahr:</u> 20.261,32 – 20.338,21 <sup>k</sup> <u>Folgejahre:</u> 20.080,91 – 20.157,80 <sup>l</sup>	<u>1. Jahr:</u> 1.422.486.633,65 – 1.978.847.077,83 <u>Folgejahre:</u> 1.409.820.588,78 – 1.961.293.726,06

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Tocilizumab+ MTX	siehe oben	<u>1. Jahr:</u> 21.543,93 – 21.620,82 <sup>m</sup> <u>Folgejahre:</u> 21.469,92 – 21.546,81 <sup>n</sup>	<u>1. Jahr:</u> 1.512.534.833,92 – 2.103.641.183,00 <u>Folgejahre:</u> 1.507.338.813,85 – 2.096.440.232,03

Abkürzungen: bDMARD = *biological DMARD*; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MTX = Methotrexat.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Jahrestherapiekosten pro Patient jeweils multipliziert mit 70.207 bis 97.297 Patienten.

c: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Abatacept im ersten Jahr (19.657,30 €), MTX (51,79 € bis 128,68 €) und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im ersten Jahr (180,41 €).

d: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Abatacept in den Folgejahren (18.080,11 €) und MTX (51,79 € bis 128,68 €).

e: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Adalimumab (21.509,29 €), MTX (51,79 € bis 128,68 €) und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im ersten Jahr (180,41 €).

f: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Adalimumab (21.509,29 €) und MTX (51,79 € bis 128,68 €).

g: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol im ersten Jahr (21.743,65 €), MTX (51,79 € bis 128,68 €) und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im ersten Jahr (180,41 €).

h: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol in den Folgejahren (18.881,17 €) und MTX (51,79 € bis 128,68 €).

i: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Etanercept (17.329,73 €), MTX (51,79 € bis 128,68 €) und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im ersten Jahr (180,41 €).

j: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Etanercept (17.329,73 €) und MTX (51,79 € bis 128,68 €).

k: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Golimumab (20.029,12 €), MTX (51,79 € bis 128,68 €) und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im ersten Jahr (180,41 €).

l: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Golimumab (20.029,12 €) und MTX (51,79 € bis 128,68 €).

m: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Tocilizumab (21.418,13 €), MTX (51,79 € bis 128,68 €) und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im ersten Jahr (74,01 €).

n: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Tocilizumab (21.418,13 €) und MTX (51,79 € bis 128,68 €).

## 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 Angaben beziehen sich auf die Fachinformation (FI) zu XELJANZ. Weitere Informationen sind der FI zu entnehmen.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 5 mg.

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat nicht erforderlich.

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.

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl unter 750 Zellen/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

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

### Besondere Patientengruppen

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. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die reduzierte Dosis von einmal täglich 5 mg auch nach der Hämodialyse beibehalten werden.

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. XELJANZ darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden.

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.

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.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die XELJANZ-Dosis sollte bei Patienten, die starke Inhibitoren von Cytochrom (CYP) P450 3A4 (z. B. Ketoconazol) erhalten, auf einmal täglich 5 mg reduziert werden. Ebenfalls sollte die XELJANZ-Dosis auf einmal täglich 5 mg reduziert werden bei Patienten, die gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol).

### 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
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Schwangerschaft und Stillzeit