

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Modul 3 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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	39
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	42
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	65
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	66
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	68
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	80
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	80
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	86
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	92
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	99
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	111
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	121
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	122
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	124
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	128
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	128
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	149
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	150
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	154
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	172
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	173
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	174

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über die Kurzbezeichnungen der Teilpopulationen im Indikationsgebiet von Tofacitinib	13
Tabelle 3-2: Funktionelle Einteilung der an der RA beteiligten Zytokine (eigene Darstellung nach [Bingham 2002]).....	20
Tabelle 3-3: JAK und ihre Zytokinspezifität [Ghoreschi 2009, Gonzales 2014, Murray 2007]	23
Tabelle 3-4: Extraartikuläre Organmanifestationen der RA [Scott 2010, Siegmeth 1976]	26
Tabelle 3-5: Klinische Merkmale der RA mit Gelenkbeteiligung [Karonitsch 2016, Lee 2001]	29
Tabelle 3-6: Klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen [Schneider 2011]	31
Tabelle 3-7: Laboruntersuchungen bei RA [Schneider 2011].....	32
Tabelle 3-8: Bildgebende Diagnostik bei RA [Schneider 2011]	33
Tabelle 3-9: 2010er ACR/EULAR Klassifikationskriterien der RA [Aletaha 2010, Schneider 2014].....	34
Tabelle 3-10: Einteilung der DMARD [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016].....	37
Tabelle 3-11: RA-Prävalenz der BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2014 nach Geschlecht und Alter [Grandt 2016].....	43
Tabelle 3-12: Übersicht über die Falldefinitionen [Hense 2016].....	45
Tabelle 3-13: Zeitlicher Trend der Arthritis-Prävalenz (12-Monats-Prävalenz) in Deutschland für 2009 bis 2012 – GEDA-Werte [Robert Koch Institut (RKI) 2011, Robert Koch Institut (RKI) 2012, Robert Koch Institut (RKI) 2014].....	47
Tabelle 3-14: Extrapolierte Arthritis-Prävalenz (12-Monats-Prävalenz) in Deutschland für 2018 bis 2022 – eigene Extrapolation.....	48
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-16: Berechnung des Anteils nach Therapieversagens unter Berücksichtigung der Patienten mit früherer Exposition aus der Kerndokumentation [Albrecht 2017b].....	55
Tabelle 3-17: RA-Patienten gemäß aktuellem Therapiestatus und Schweregrad [Albrecht 2017b]	55
Tabelle 3-18: Berechnung des Anteils nach Therapieversagens für mittelschwere und schwere RA unter Berücksichtigung der Patienten mit früherer Exposition aus der Kerndokumentation [Albrecht 2017b].....	56
Tabelle 3-19: RA-Patienten nach dem ersten csDMARD-Versagen (RABBIT-Register) [Albrecht 2017b]	58
Tabelle 3-20: Zusammenfassung aller Rechenschritte zur Herleitung der Zielpopulation („bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt	

ist (ohne MTX-Unverträglichkeit“) sowie der weiteren Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet.....	61
Tabelle 3-21: Übersicht über die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Patientenpopulationen sowie dem Anteil bezogen auf die Gesamtpopulation	64
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	65
Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	84
Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	92
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	100
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	105
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr	106
Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	111
Tabelle 3-31: Tofacitinib Risk-Management-Plan – Risikominimierungs-Maßnahmen	154

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathologische Gelenkveränderungen bei RA-Patienten (eigene Übersetzung nach [Smolen 2003])	21
Abbildung 3-2: Diagnostischer Algorithmus bei Gelenkschwellung aus der S3-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ [Schneider 2011]	30
Abbildung 3-3: Therapiealgorithmus der RA „ <i>Treat to Target</i> “ (eigene Darstellung nach [Smolen 2016b]).....	36
Abbildung 3-4: Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der RA-Prävalenz in Deutschland (eigene Darstellung nach [Robert Koch Institut (RKI) 2012])	44
Abbildung 3-5: Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der RA-Inzidenz (eigene Darstellung nach [Eriksson 2013])	46
Abbildung 3-6: Rechenschritte zur Herleitung der Zielpopulation des Anwendungsgebietes A	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACPA	<i>Anti citrullinated peptide/protein antibodies</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ALC	Absolute Lymphozytenzahl
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BB	Blutbild
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bDMARD	<i>Biological DMARD</i>
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
B-Zellen	B-Lymphozyten
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CFP-10	<i>10-kDa culture filtrate protein</i>
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	<i>Conventional synthetic DMARD</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
CTNF	<i>Ciliary neutrophilic factor</i>
CYP	<i>Cytochrome P</i>
DAS28	<i>Disease Activity Score 28</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMARD	<i>Disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DR	HLA-DR
DRFZ	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>

Abkürzung	Bedeutung
EPO	Erythropoetin
ESAT-6	6-kDa <i>early secretory antigenic target</i>
EU	Europäische Union
EULAR	<i>European League against Rheumatism</i>
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	<i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Aspartat-Aminotransferase
GPT	Alanin-Aminotransferase
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>
Hb	Hämoglobin
HBc	Hepatitis B-Core
HBs	Hepatitis B-Surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
HDL	Lipoprotein-Cholesterins hoher Dichte
HG	Handgelenk
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HLA-B27	HLA-B=Isotyp; 27=spezifische Antigenvariante
HLA-DR	HLA-DR=Isotyp
HLA-DRB	HLA-DR=Isotyp; B=β-Kette des Gens
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
IFN	Interferon
IgM	Immunoglobulin M
IL	Interleukin
iNOS	<i>Inducible nitric oxide synthase</i>
IU	<i>International Unit</i>
JAK	Januskinase

Abkürzung	Bedeutung
LDL	Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte
LIF	<i>Leukemia inhibitory factor</i>
LORA	<i>Late onset rheumatoid arthritis</i>
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein 1</i>
MDR1	<i>Multidrug-Resistance-Protein 1</i>
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
MRP2	<i>Multidrug-Resistance-Related-Protein</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
NF-κB	<i>Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NMSC	Nicht-melanozytärer Hautkrebs
NO	Stickstoffmonoxid; <i>engl.: nitric oxide</i>
NSAID	Nicht-steroidale Entzündungshemmer
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OA	Osteoarthrose
OAT1/3	organische Anionen
OATP1B1/1B3	organische Anionen-Transportpolypeptide
OCT	Organische kationische Transporter
OSM	Onkostatin M
PAD	<i>Peptidyl arginine deiminase</i>
PI3-Kinase	Phosphoinositid-3-Kinase
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PTPN22	<i>Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22</i>
RA	Rheumatoide Arthritis
RANTES	<i>Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted</i>
RF	Rheumafaktor
RMP	Risiko-Management-Plan
Rö	Röntgen

Abkürzung	Bedeutung
SE	<i>Shared epitope</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SH2-Domäne	<i>Src-homology 2 domain</i>
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
STAT	<i>Signal transducers and activators of transcription</i>
SYK	<i>Spleen tyrosine kinase</i>
TB	Tuberkulose
TH17	TH17-Zellen (spezieller Typ von T-Helferzellen)
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFAIP3	<i>Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3</i>
TNFi	TNF Inhibitor
TNFR	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TPO	Thrombopoetin
TRAF	<i>TNFR-associated factor</i>
tsDMARD	<i>Targeted synthetic DMARD</i>
TYK2	Tyrosinkinase 2
T-Zellen	T-Lymphozyt
UGT	Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase
ULN	<i>Upper limit of normal</i>
VZV	Varicella-Zoster-Virus
zRMM	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

In der Niederschrift des G-BA zur Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden für die Patienten des Anwendungsgebietes A, die unzureichend auf eine oder mehrere csDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen, ursprünglich folgende Teilpopulationen unterschieden [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016]:

- b) „für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (hier: Methotrexat) ansprechen:
 - alternative klassische DMARDs (z. B. MTX, Leflunomid), sofern geeignet als Mono oder Kombinationstherapie
- c) für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (hier: Methotrexat) ansprechen:
 - biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARD) 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
- d) für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen:
 - bDMARD 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
- e) „für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen:
 - Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus; in Abhängigkeit von der Vortherapie“

Zur Kennzeichnung im am 01.05.2017 eingereichten Nutzendossier wurden 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“ und e)-Mono und e)-Kombi verwendet, je nachdem, ob bei Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit Tofacitinib als Monotherapie gegeben werden soll oder nicht.

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. In den Tragenden Gründen zum Beschluss wird ausgeführt, dass diese neue Patientenpopulation sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren¹, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben), umfasst. Gemäß der ursprünglichen Kennzeichnung im Nutzendossier handelt es sich bei diesem Patientenkollektiv also um die gemeinsame Betrachtung der Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi.

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 [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b].

Zur Kennzeichnung im vorliegenden Nutzendossier wird in Analogie zum G-BA Beschluss die Bezeichnung „bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“ für die Gesamtbetrachtung der Teilpopulationen „c)-Kombi“ und „d)-Kombi“ verwendet. Die nachfolgende Tabelle 3-1 gibt eine Übersicht über alle Teilpopulationen sowie deren Kurzbezeichnungen im Indikationsgebiet von Tofacitinib.

¹ Ungünstige Prognosefaktoren:

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

Tabelle 3-1: Übersicht über die Kurzbezeichnungen der Teilpopulationen im Indikationsgebiet von Tofacitinib

Population G-BA Beschluss	Population G-BA Niederschrift	Kurzbezeichnung
Population a)	Population b)-Mono und b)-Kombi	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.
Population b1)	Population c)-Mono und d)-Mono	bDMARD-naïve Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist – Monotherapie
Population b2)	Population c)-Kombi und d)-Kombi	bDMARD-naïve Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist – Kombinationstherapie
Population c)	Population e)-Mono und e)-Kombi	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Aus den verfügbaren Therapieoptionen wird für die Gesamtbetrachtung der Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi – wie bereits für die jeweilige Teilpopulation im Rahmen der Ersteinreichung – Adalimumab+MTX als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt. Dies entspricht der Patientenpopulation b2) des G-BA Beschlusses.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016]. Für die unter Kapitel 3.1.1 angegebenen, für das Anwendungsgebiet A von Tofacitinib verwendeten Teilpopulationen „c)-Kombi“ sowie „d)-Kombi“ wurde jeweils Adalimumab (+MTX) aus den Optionen der Festlegung der ZVT des G-BA ausgewählt.

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 diese neue Patientenpopulation wurde Adalimumab (+MTX) aus den Optionen der Festlegung der ZVT des G-BA ausgewählt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurde die Niederschrift zur Beratung durch den G-BA, die Tragenden Gründe sowie der Beschluss des Verfahrens zu Tofacitinib (Vorgangsnummer 2017-05-01-D-283) und das Modul 3 A der Ersteinreichung zu Tofacitinib herangezogen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b, Pfizer Pharma GmbH 2017].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-088 - Wirkstoff: Tofacitinib. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3091/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_BAnz.pdf [Zugriff: 22.11.2017]. 2017a.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf [Zugriff: 22.11.2017]. 2017b.
4. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A. Tofacitinib (XELJANZ®). Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere csDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen [online]. Stand: 21.04.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1893/2017-04-21_Modul3A_Tofacitinib.pdf [Zugriff: 03.01.2018]. 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische, chronische entzündliche Erkrankung des Bindegewebes, in deren Verlauf krankhafte Veränderungen von Gelenken und Organen eintreten. Die RA ist meist chronisch-fortschreitend und verläuft individuell unterschiedlich. Je nach Schwere der Erkrankung kommt es zur Zerstörung von Knorpel und angrenzendem Knochen sowie zu extraartikulären Manifestationen an Sehnenscheiden, Gefäßen und inneren Organen. Zu Beginn der Erkrankung kommt es zu körperlichen Funktionseinschränkungen bedingt durch Schmerz und Gelenkschwellung, in späteren Stadien führt die Zerstörung des Gelenkknorpels und der Sehnen zu bleibenden Fehlstellungen und Funktionsausfällen [Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) 2016, Zink 2010b]. Aufgrund der Funktionseinschränkungen kommt es zu einer Einschränkung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Erkrankten, ebenfalls ist das Risiko aufgrund der systemischen Entzündungen für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen erhöht [Karonitsch 2016]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 55 und 65 Jahren, wobei die Inzidenz mit dem Alter ansteigt und Frauen häufiger und früher als Männer erkranken [Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) 2018, Zink 2010b]. Der Anteil erwerbstätiger Personen mit RA liegt in der Altersklasse zwischen 35 und 59 Jahren bei Frauen und Männern deutlich unter dem Bevölkerungsmittel [Zink 2010b]. Bei diesen Patienten kommt es gehäuft zu Krankschreibungen [Huscher 2015], RA-Patienten mit mindestens einer Arbeitsunfähigkeit pro Jahr sind im Mittel ca. 43 Tage pro Jahr krankgeschrieben [Zink 2010b]. RA kann auch zu Berufsunfähigkeit führen, was wiederum hohe indirekte Kosten für die Gesellschaft zur Folge hat [Huscher 2015].

Ätiologie

Der derzeitige Wissenstand beruht vor allem auf Daten über die sogenannte seropositive RA. Eine seropositive RA bezeichnet eine RA, bei der der Rheumafaktor (RF) hoch ist. Manche Autoren rechnen auch hohe Antikörperspiegel gegen citrullinierte Proteine (ACPA) dazu.

Die genauen Ursachen für die RA sind bis heute unbekannt. Angenommen wird ein multifaktorielles Geschehen aus verschiedenen genetischen und nicht-genetischen (exogenen) Faktoren. Daten aus Studien zeigen, dass über 50 % des Risikos an einer RA zu erkranken, genetisch bedingt sind [MacGregor 2000, van der Woude 2009]. So erhöht z. B. eine positive Familienanamnese das Risiko einer RA um das 3 bis 5-fache [Silman 2002]. Treten genetische Ursachen und exogene Risikofaktoren (z. B. Rauchen) gemeinsam auf, so erhöht sich das RA-Risiko um ein Vielfaches [Klareskog 2006]. Unterschiede gibt es in der Heritabilität zwischen seropositiver und seronegativer RA: bei seropositiver RA ist sie ungefähr 2 bis 3-fach höher als bei seronegativer RA [Frisell 2016, Jiang 2015, Smolen 2016a].

Genetische Einflüsse

Genetische Faktoren sind zu über 50 % an der Entstehung einer RA beteiligt [MacGregor 2000, van der Woude 2009]. Derzeit sind 30 Loci bekannt, die mit RA assoziiert sind [Stahl 2010], die jedoch bis auf wenige keinen pathogenen Einfluss auf die Entstehung von RA haben [Scott 2010].

Den dominierenden genetischen Einfluss auf die Entstehung einer RA hat das humane Leukozytenantigen-System (HLA-System), insbesondere das Histokompatibilitäts-Antigen HLA-DRB1 [Gregersen 1987, McInnes 2011, Stastny 1978]. Zwischen RA und einigen HLA-DR-Allelen besteht eine deutliche genetische Disposition. Speziell die HLA-DRB1*04-Allele (DR4) sind mit einem erhöhten RA-Risiko assoziiert [McMichael 1977]. Andere Serotypen wie z. B. HLA-DRB1*01 (DR1), HLA-DRB1*10 (DR10) oder HLA-DRB1*14 (DR14) sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für RA verbunden, jedoch ist das RA-Risiko im Vergleich zu DR4 moderat. Die mit RA-assoziierten HLA-DRB1-Allele unterscheiden sich dabei erheblich zwischen ethnischen Bevölkerungsgruppen [Newton 2004, Yamamoto 2015]. Enthalten die HLA-DR-Allele in der HLA-DRB1 Region ein bestimmtes Aminosäuremotiv, sogenannte „Shared Epitope“ (SE), dann ist ebenfalls die Produktion von ACPA erhöht [McInnes 2011, Perricone 2011]. Citrullinierte Proteine entstehen mittels Deiminierung (Citrullinierung) durch Peptidyl-Arginin-Deiminasen (PAD) von Arginin. Dabei wird im bestehenden Protein als neuer Peptidrest Citrullin, eine nicht-proteinogene Aminosäure, gebildet. Da sich die Ladung des bestehenden Proteins/Peptids bei der enzymatischen Umwandlung ändert, entstehen neue Epitope, die vom Immunsystem als fremd erkannt werden und zur Bildung von Autoantikörpern, ACPA, führen. Davon betroffen sind spezifische Proteine wie Filaggrin, Vimentin, Fibrin, Fibrinogen, α -Enolase und Collagen II [Conrad 2010]. Das wichtigste Citrullinierungsenzym für die Entstehung von RA ist PAD4, welches in neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie Gewebe-lokalisierten Makrophagen exprimiert wird. Bei RA kommt es durch die Infiltration PAD4-positiver Leukozyten zu Entzündungen im Gelenk [Jones 2009]. PAD4 ist assoziiert mit radiologischer Progression bei RA-Patienten [Suzuki 2013].

Zudem sind die SE-Allele prognostische Marker für den Verlauf und die Schwere der Erkrankung. Patienten, die zwei der RA-assoziierten SE-Allele tragen, leiden häufiger unter einem schwereren Krankheitsverlauf und rascherer Progression als Patienten mit nur einem oder keinem SE-Allel. Liegt die SE in einer Kopie vor, so ist das Risiko für eine ACPA-positive RA ca. 5-fach erhöht [Balandraud 2013], bei Vorliegen von zwei Kopien erhöht sich das Risiko bis auf das ca. 10 bis 30-fache [McDonagh 1997]. Insbesondere die SE auf dem HLA-DR4-Allel sind prädiktiv für eine progressive und destruktive Verlaufsform der RA mit extraartikulären Organmanifestationen [McMichael 1977].

Ungefähr 80–90 % aller kaukasischen RA-Patienten sind Träger eines HLA-DRB1-Merkmals mit SE [Wagner 1997]. Andere Allele wie z. B. PTPN22 (codiert für eine Protein-Tyrosin-Phosphatase, wichtig bei der Signaltransduktion in T-Zellen), CTLA-4 (transmembranöses Protein, inhibitorisches Signal für T-Zellen), STAT4 (Protein der Signaltransduktion, wichtig für T-Zell-Reifung), TRAF1 (Signaltransduktion von TNF), TNFAIP3 (Genprodukt, inhibiert TNF-induzierte Apoptose und NF-κB-Aktivierung) prädisponieren ebenfalls für die Entstehung einer RA, jedoch in deutlich geringerem Ausmaß [McInnes 2011, Yamamoto 2015].

Exogene Einflüsse (Umwelteinflüsse)

Der bedeutendste nicht genetische Risikofaktor für die Entstehung einer RA ist das Rauchen. Raucher haben im Gegensatz zu Nichtrauchern ein dreifach höheres Risiko an RA zu erkranken, besonders betroffen sind Männer und Raucher, deren Tabakkonsum 20 *pack years* (d. h. wenn im Mittel eine Schachtel Zigaretten pro Tag über 20 Jahre geraucht wurde) überschreitet. [Stolt 2003, Sugiyama 2010]. Rauchen und andere inhalative Noxen führen zu einer erhöhten Citrullinierungsrate im Gewebe, was mit einem erhöhten Risiko zur Bildung von ACPA assoziiert ist [McInnes 2011]. Übergewicht, Diabetes mellitus, Stillzeiten [Schneider 2014], geringer sozioökonomischer Status [Millar 2013] oder der Bildungsgrad [Callahan 1997] sind weitere exogene Risikofaktoren, die mit RA assoziiert sind. Als mögliche RA-Risikofaktoren werden auch Vitamin-D-Mangel [Gatenby 2013], eine (vorherige) Infektion mit dem Epstein-Barr Virus oder mit dem humanen Herpesvirus [Alvarez-Lafuente 2005] oder parodontale Erkrankungen [Scher 2016] diskutiert.

Pathogenese

Der pathophysiologische Prozess, der letztendlich zum Entstehen einer RA führt, beginnt zeitlich weit vor der sichtbaren klinischen Manifestation. Zirkulierende ACPA sind bereits bis zu 10 Jahre vor einer Diagnosestellung nachweisbar [Smolen 2016a].

Auslöser der Entzündung ist eine Autoimmunreaktion. Initial kommt es aufgrund einer Schädigung (z. B. durch Virusinfektion, Zellschädigung oder Störung der Permeabilität) bei genetischer Disposition zu einer Entzündungsreaktion, zur Antigenfreisetzung und zur

Aktivierung des humoralen Abwehrsystems (Produktion von Antikörpern durch B-Zellen) sowie zu einer antigenabhängigen Stimulation der T-Zellen. Infolgedessen werden Zytokine freigesetzt und lösen eine komplexe Entzündungskaskade aus. Zytokine sind die zentralen Mediatoren in der Pathogenese der RA. Zytokine sind Peptide, die das Wachstum und die Differenzierung von Zielzellen regulieren und die Immunantwort steuern. Die Zytokinproduktion ist normalerweise ein sehr kurzer, sich selbst regulierender Vorgang. Dabei wirken immer mehrere Zytokine gleichzeitig, die entweder additiv, synergistisch oder antagonistisch wirken. Funktionell werden proinflammatorische Zytokine, antiinflammatorische Zytokine und Antizytokinproteine unterschieden (siehe Tabelle 3-2), die untereinander im Gleichgewicht stehen, wodurch sich entzündungsfördernde und entzündungshemmende Effekte ausgleichen [Chizzolini 2009].

Tabelle 3-2: Funktionelle Einteilung der an der RA beteiligten Zytokine (eigene Darstellung nach [Bingham 2002])

	Bedeutung und Zuordnung der Zytokine
Proinflammatorische Zytokine	regulieren den Einstrom und die Aktivierung inflammatorischer Effektorzellen und die Proliferation von Chondrozyten und Fibroblasten TNF α , IL-1 α/β , IL-2, IL-6, IL-15, IL-18 sowie Chemokine wie IL-8, MCP-1 und RANTES
Antiinflammatorische Zytokine	blockieren gezielt proinflammatorische Zytokine IL-4, IL-10, IL-11 und IL-13
Antizytokinproteine	kontrollieren proinflammatorische Zytokine und damit die Entzündungsreaktion löslicher TNF- α -Rezeptor, IL-1-Rezeptor und Osteoprotegerin
Abkürzungen: IL = Interleukin; MCP-1 = <i>Monocyte chemoattractant protein 1</i> ; RANTES = <i>Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted</i> ; TNF α = Tumornekrosefaktor α .	

Wird dieses Gleichgewicht gestört, kommt es zu einer unkontrollierten Freisetzung von Zytokinen und führt zu einer Entzündungserkrankung [Chizzolini 2009, McInnes 2005, McInnes 2007]. Als Folge werden die B-Zellen in Plasmazellen umgewandelt (Proliferation) und sezernieren Antikörper. Die aktivierten T-Zellen sezernieren IFN- γ , TNF- α , IL-2 und IL-17, die wiederum Monozyten, Makrophagen und Fibroblasten zur Sekretion von TNF- α , IL-1 und IL-6 anregen. Nach Rezeptorbindung von TNF- α und IL-1 werden sogenannte Adapterproteine TRAFs (TNFR *associated factors*) aktiviert, TRAF2 durch TNF- α und TRAF6 durch IL-6. Die TRAFs wiederum aktivieren nachgeschaltete Signalwege, einschließlich NF- κ B (*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*). In Folge wird die Aktivierung des Endothels, die Erhöhung der Expression von Adhäsionsmolekülen, die Regulation der iNOS-Aktivität und NO-Generierung, die Stimulation der Phagozytoseaktivität und Zytokinsekretion in Granulozyten sowie die Stimulation von Chondrozyten und Fibroblasten zur Produktion von Chemokinen (RANTES, IL-8, MCP-1) induziert, wodurch der Leukozytenzustrom in die Synovia erhöht wird. Eine weitere wichtige Funktion von TNF- α , IL-6 und IL-1 ist die Fähigkeit, über die Metallproteinsynthese bzw. Hemmung der Produktion von extrazellulären Matrixproteinen

die Knorpel- und Knochendestruktion zu vermitteln. Dabei induzieren IL-1, IL-6 und TNF- α die Expression von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) an der Oberfläche von Entzündungsstellen, bei der RA werden MMP's in die Synovialflüssigkeit sezerniert und unterstützen damit die Migration von weiteren Entzündungszellen in das schon entzündete Gelenk. Durch diesen komplexen Entzündungsprozess beginnt das Synovialgewebe zu wuchern, es bildet sich Granulationsgewebe (Pannus) und wird mit Fibrin überzogen. Lysosomale Enzyme greifen den Knorpel an, was im späteren Stadium der RA zur Verschmelzung von knorpelfreien Bereichen und in weiterer Folge zur Knochenzerstörung und zum Schrumpfen der Gelenkkapsel durch Vernarbungen führt [Bingham 2002]. Die pathologischen Veränderungen des Gelenks werden in Abbildung 3-1 dargestellt.

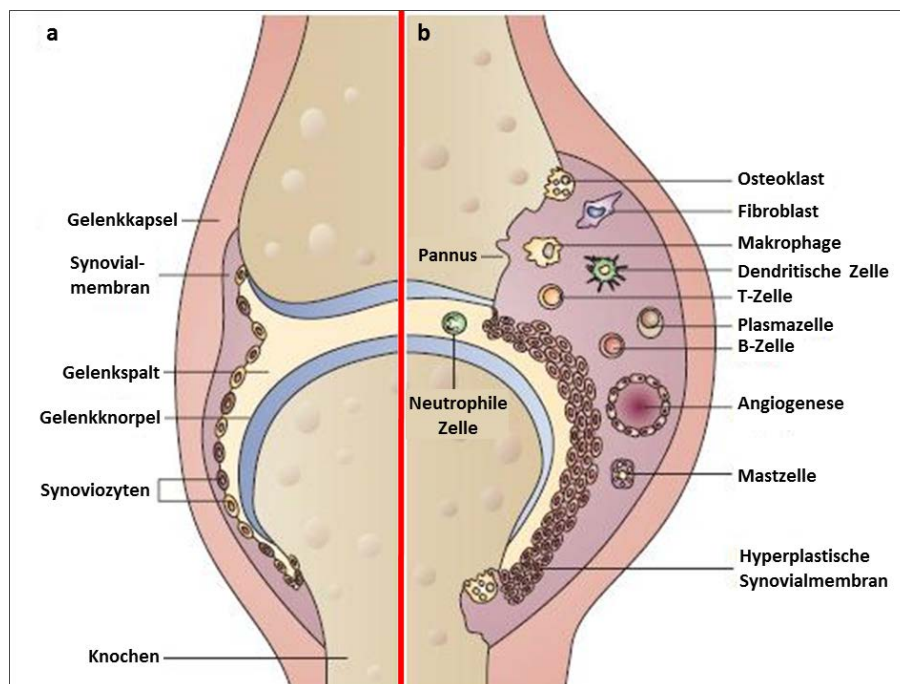


Abbildung 3-1: Pathologische Gelenkveränderungen bei RA-Patienten (eigene Übersetzung nach [Smolen 2003])

Ein normales, gesundes Gelenk (a) besteht aus zwei Knochenenden, die mit Knorpel überzogen und von einer Gelenkkapsel umgeben sind. Die Gelenkinnenhaut (Synovialis), eine spezialisierte Schleimhaut ist dünn und die Deckzellschicht besteht aus einer Schicht von Synoviozyten. Im Gegensatz dazu ist im rheumatoiden Gelenk (b) die Synovialmembran entzündet, und es kommt zu einer massiven Infiltration von T-, B- und Plasmazellen, dendritischen Zellen, Makrophagen und Mastzellen. Es kommt zu einer von der Gelenkkapsel ausgehenden entzündlichen Bindegewebswucherung (Pannusbildung) und Verdickung (Hyperplasie) mit massiver Gefäßeinsprossung (Angiogenese), die tumorartig in den Gelenkspalt hineinwächst, den Knorpel überzieht und in den Knochen eindringt und Osteoklasten enthält. Mit fortschreitender Erkrankung ist dieser Prozess für die entzündlich bedingte Schädigung des Gelenks hauptverantwortlich.

JAK-Signalweg

Binden Zytokine an ihre spezifischen Rezeptoren der Zelloberfläche, verändert sich das Rezeptormolekül und an der Innenseite der Membran wird eine Reaktionskaskade angestoßen. Viele Zytokin-Rezeptoren besitzen im Gegensatz zu Rezeptor-Tyrosinkinasen allerdings keine eigene Enzymaktivität und interagieren daher mit speziellen Kinasen um intrazelluläre Signalkaskaden zu aktivieren. Es existieren verschiedene Signaltransduktionskaskaden mit Bedeutung für die RA.

- Januskinasen (JAK)
- MAP-Kinasen (Mitogen-aktiviertes Protein),
- SYK (Spleen-Tyrosinkinase),
- PI3-Kinasen (Phosphoinositid-3) und
- NF- κ B-Kinasen

Die zur Gruppe der zytoplasmatischen Tyrosinkinasen zählenden JAK gehören zu den proinflammatorischen Zytokinen. Die für die RA wesentlichen Zytokine wie beispielsweise IL-2, IL-6, IL-12 oder IL-15 werden intrazellulär über den JAK-STAT-Signalweg aktiviert. JAK fungieren als Protein-Tyrosinkinasen bei Zytokinrezeptoren vom Typ I (Hämatopoetin-Rezeptorfamilie, die die Rezeptoren für IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, EPO, TPO, LIF, G-CSF und GM-CSF umfasst) und Typ II (Interferon-Rezeptorfamilie, die die Rezeptoren für IFN- α/β , IFN- γ und IL-10 umfasst), d. h. wenn die intrazelluläre Domäne des Zytokinrezeptors keine eigene Tyrosinkinase-Funktion enthält [Walker 2005].

Zur JAK-Familie gehören die vier Kinasen JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 (Tyrosinkinase 2), wobei JAK3 ausschließlich in hämatopoetischen Zellen (Lymphozyten, Mastzellen) vorkommt, alle anderen Kinasen werden ubiquitär exprimiert und sind mit zahlreichen Zytokinrezeptoren assoziiert [Walker 2005]. In der Regel arbeiten die JAK paarweise, entweder als identisches oder nicht-identisches Paar (JAK2 / JAK2 bzw. JAK1 / JAK3). Jedes JAK-Paar ist spezifisch für bestimmte Zytokine [O'Sullivan 2007]. Die JAK-Paare und deren Zytokinspezifität werden in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: JAK und ihre Zytokinspezifität [Ghoreschi 2009, Gonzales 2014, Murray 2007]

JAK-Paar	Extrazelluläres Zytokin und deren Funktion
JAK1 / JAK3	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 Wachstum und Reifung von Lymphoidzellen Differenzierung und Homöostase von T-Zellen, NK-Zellen B-Zell-Klassenwechsel Entzündungen, Allergien
JAK1 / JAK2 / TYK2	IL-6, IL-10, IL-11, IL-22, OSM, LIF, CTNF T-Zell-Differenzierung, T-Zell-Homöostase Entzündungen, Granulopoese, Pruritus, Allergie
JAK1 / TYK2	IFN- α/β Antivirale Aktivität, Entzündungen, Anti-Tumor
JAK1 / JAK2	IFN- γ , G-CSF Antivirale Aktivität, Entzündungen
JAK2 / JAK2	EPO, TPO, IL-3, IL-5, Leptin, GM-CSF Erythropoese, Myelopoese Bildung von Megakaryozyten und Thrombozyten Wachstum Brustentwicklung
JAK2 / TYK2	IL-12, IL-23, Prolactin, Wachstumshormon angeborene Immunität Differenzierung und Proliferation von TH17 (T-Helferzellen) Entzündung
Abkürzungen: CTNF = <i>Ciliary neutrophilic factor</i> ; EPO = Erythropoetin; G-CSF = <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i> ; GM-CSF = <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> ; IFN = Interferon; IL = Interleukin; JAK = Januskinase; LIF = <i>Leukemia inhibitory factor</i> ; NK-Zellen = Natürliche Killerzellen; OSM = Onkostatin M; TPO = Thrombopoetin; TYK = Tyrosinkinase.	

Nach Bindung des extrazellulären Zytokins an seinen Rezeptor werden die intrazellulären JAK aktiviert und phosphorylieren den Rezeptor. Die phosphorylierten Rezeptoren dienen als Andockstelle von STAT-Proteinen (signal transducers and activators of transcription). JAK phosphorylieren daraufhin spezifische Tyrosinreste in den STAT-Proteinen (JAK-STAT-Signalweg). Die STAT-Monomere können darauf hin durch ihre SH2-Domäne dimerisieren. Das Dimer wird dann in den Zellkern transportiert, wo es an einen spezifischen Genpromoter bindet und die Transkription spezifischer Zielgene aktiviert [Ghoreschi 2009]. Letztlich wird damit im Zellkern die Transkription von Genen, hier von proinflammatorischen Proteinen, erhöht. Folge der erhöhten Genexpression sind die weitere Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen sowie die Proliferation und Differenzierung von T-Zellen. Dies zeigt die Bedeutung des JAK-Signalwegs für die RA [McInnes 2007].

Verlauf der Erkrankung

Die RA verläuft individuell sehr unterschiedlich und der Verlauf lässt sich im Einzelfall kaum vorhersagen. Am Beginn der Erkrankung entwickeln sich die Symptome meist schleichend über einen Zeitraum von mehreren Wochen. Typischerweise beginnt die RA mit symmetrischen Entzündungen der kleinen Finger- und Zehengelenke, was zu Gelenkschmerzen und -schwellungen der betroffenen Gelenke führt. Ein plötzlicher Beginn innerhalb weniger Tage in Form eines polyartikulären Geschehens ist aber ebenso möglich [Dunky 2012]. Schmerzen sowie eine eingeschränkte Beweglichkeit sind dabei morgens am stärksten ausgeprägt. Je nach Aktivität der Erkrankung kann die sogenannte Morgensteife mehrere Stunden anhalten [Hammer 2017]. Im weiteren Krankheitsverlauf werden immer mehr Gelenke befallen, und es kommt außerdem zu extraartikulären Manifestationen an Sehnenscheiden, Gefäßen und inneren Organen. Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Kraftlosigkeit und Leistungsschwäche sind typische Krankheitszeichen aufgrund der multiplen Entzündungsprozesse im ganzen Körper [Rheumatoid Arthritis Working Group (RACGP) 2009, Schneider 2011]. Je nach Schwere der Erkrankung kommt es zur Zerstörung von Knorpel und angrenzendem Knochen und dadurch letztendlich zur Zerstörung der betroffenen Gelenke. Bleibende Fehlstellungen und Funktionsausfälle führen zu Einschränkungen in der Selbstversorgung und körperlichen Mobilität. Die Lebensqualität der Erkrankten ist durch die auftretenden Schmerzen, durch die fortschreitende Verringerung der Beweglichkeit und den Verlust von Unabhängigkeit stark eingeschränkt [Rheumatoid Arthritis Working Group (RACGP) 2009, Schneider 2011, Zink 2010a]. Neben diesen Einschränkungen ist die RA auch mit einem erhöhten Sterberisiko, beispielsweise aufgrund von Arteriosklerose oder schweren Infektionen, verbunden [Goodson 2002].

85–90 % der Kranken haben leichte bis mittelschwere Verläufe, aggressive Verlaufsformen kommen bei 10–15 % der Kranken vor [Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) 2016].

Stadien der Erkrankung

Der folgende Abschnitt „Stadien der Erkrankung“ wurden dem Kapitel „Rheumatoide Arthritis“ des Buches „Rheumatologie – Diagnostik – Klinik – Therapie“ entnommen [Schneider 2014].

Prodromalstadium (frühe Symptome und uncharakteristische Vorzeichen)

Das Prodromalstadium geht der RA-Krankheitsmanifestation um Wochen bzw. Monate voraus. Die Krankheitszeichen sind häufig undifferenziert. Neben allgemeinen Symptomen wie allgemeines Krankheitsgefühl, Schwäche, vermehrtes Schwitzen oder Appetitmangel können aber auch einzelne Schwellungen oder Bewegungsschmerzen auftreten. Bei älteren Menschen kann der klinischen Manifestation über einen längeren Zeitraum ein myalgisches Vorstadium (chronische Alterspolyarthrit; LORA engl. *late onset rheumatoid arthritis*) vorausgehen.

Stadium 1

Im ersten Stadium der RA sind die Entzündungen in den Gelenken wahrnehmbar. Meist sind symmetrisch die Fingergrund- und Fingermittelgelenke und die Handgelenke befallen. Die Gelenke sind angeschwollen und druckschmerzhaft. Ebenfalls, jedoch seltener, können auch Zehengrundgelenke und die Kiefergelenke betroffen sein. Die Gelenksteifigkeit nimmt zu und beginnt meist morgens und hält einen längeren Zeitraum (bis zu mehreren Stunden) an. Im Tagesverlauf bessern sich die Symptome. Im jetzigen Stadium ist eine Totalremission noch möglich. Bei ungünstigen Prognosefaktoren, wie z. B. RF, ACPA oder einer hohen Entzündungsaktivität (C-reaktives Protein [CRP], Blutsenkungsgeschwindigkeit [BSG]) ist eine Remission jedoch unwahrscheinlich. Phasen mit geringerer und höherer Krankheitsaktivität wechseln sich ab, die Krankheitsschübe sind begleitet von erhöhter Temperatur und verstärktem Krankheitsgefühl.

Stadium 2

Im zweiten Stadium der Erkrankung kommt es zu Veränderungen in den Gelenken. Durch eine Bindegewebsproliferation im Gelenk kommt es zur Einschränkung der Beweglichkeit in den betroffenen Gelenken, infolgedessen treten zum Teil Muskelatrophien auf. Zunehmend werden auch die Sehnengleitgewebe erfasst und es kommt zu Sehnenscheidenentzündungen und Sehnenverdickungen. Ebenso kann es zu entzündlichen Veränderungen der Schleimbeutel am Ellenbogen- oder Schultergelenk kommen.

Stadium 3

Im dritten Stadium nimmt die Knorpel- und Knochendeformation zu, es kommt zu Gelenkdeformationen. Durch die weitergehende Muskelathrophie, durch die Zerstörung des Gelenk- und Bandapparates kommt es zu den RA-typischen Deformierungen der Hände, auch die Kniegelenke können davon betroffen sein. Vor allem bei Frauen in der Menopause kann auch die Wirbelsäule betroffen sein, was sich häufig durch eine diffuse Osteoporose zeigt. Bei entzündlichen Veränderungen der Wirbelsäule kann es im Verlauf zu neurologischen Ausfallerscheinungen aufgrund von Nervenkompressionen bzw. zu zerebralen Symptomen aufgrund Gefäßkompressionen kommen. Der Entzündungsprozess kann nach Zerstörung von Knochen und Knorpeln in den Gelenken zum Stillstand kommen und anschließend zu einer sekundären Arthrose führen, welche dann häufig mit weiterer Zerstörung einhergeht.

Stadium 4

Im vierten Stadium kommt es durch Verknöcherung der Gelenkkörper (knöcherne Ankylose) und/oder fibröse Ankylose (Gelenkkörper sind bindegewebsartig miteinander verbunden) zur vollständigen Gelenksteife, was letztendlich zur Invalidität führen kann.

Beteiligung anderer Organe

Viszerale Manifestationen können mit Beginn der seropositiven RA auftreten und nehmen im Verlauf abhängig von Dauer und Intensität der RA zu. Mögliche extraartikuläre Organmanifestationen sind in der folgenden Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Extraartikuläre Organmanifestationen der RA [Scott 2010, Siegmeth 1976]

Organ / Organsystem	pathologische Veränderungen/Erkrankungen
Hämatopoietisches System	• Anämie • Leukozytose und Thrombozytose während eines Schubes • selten Leukopenie und Thrombopenie
Retikuloendotheliales System	• Lymphadenopathie (lokal / diffus) • Splenomegalie
Augenveränderung	• Keratokonjunktivitis sicca • Episkleritis, Skleritis • Scleromalacia perforans
Haut	• Atrophie • Ulzera • Hyperpigmentierung • Rheumaknoten • Palmarerythem • Pyoderma gangraenosum (Gangrän der Haut) • Hautkrebs • Schuppenflechte
Gefäße	• Arteritiden • Vaskulitiden • Hypertonie • Schlaganfall
Schilddrüse	• Autoimmunthyroiditis
Knochen	• Osteoporose • Knocheninfarkte
Leber	• Reaktive Hepatitis • Fettleber

Organ / Organsystem	pathologische Veränderungen/Erkrankungen
Herz	• Perikarditis • Perikarderguss • Myokarditis (interstitiell) • Nekrotisierende Arteritis • Reizleitungsstörung • Herzklappenerkrankung • Myokardinfarkt
Muskulatur	• Atrophie • Myositis (interstitiell) • Kortikoidmyopathie
Lunge	• Pleuritis • Pleuraerguss • Lungenfibrose (interstitiell) • Pulmonalknoten • Lungenkrebs
Niere	• Amyloidose, Glomerulitis • Immunkomplexnephritis (medikamentös)
Magen-Darm-Trakt	• Ulzera • Amyloidose • Magen-Darm-Erkrankung (medikamentös)
Neurologisches System	• Polyneuropathie infolge Vaskulitis • Ausfallerscheinungen infolge Vaskulitiden • Kompressionssyndrome • Zervikale Myelopathie
Weitere	• Lymphom • Infektionen (allgemeine und bakterielle) • Depression

Blut: Bereits nach kurzer Krankheitsdauer kann eine normo- bis hypochrome Anämie auftreten. Ihr Ausmaß ist auch ein Aktivitätskriterium der Erkrankung. Im hochaktiven Schub einer RA kann es zu einer Leukozytose kommen, ebenso ist infolge der Akute-Phase-Reaktion eine Thrombozytenvermehrung möglich.

Lymphatisches System: Sehr selten kommt es bei schwerem (seropositiven) RA-Verlauf zum Felty-Syndrom.

Augen: Infolge verminderter Tränensekretion kann bei RA eine Keratokonjunktivitis sicca, eine unzureichende Benetzung der Hornhaut und der Bindehaut mit Tränenflüssigkeit (Syndrom des trockenen Auges) mit Entzündung der Hornhaut (Keratitis) und der Bindehaut (Konjunktivitis) auftreten. Seltener ist das Sjögren-Syndrom mit Entzündung der Speicheldrüsen bzw. serösen Drüsen im Kopf- und Halsbereich.

Blutgefäße: Bei schwerer Verlaufsform der RA können entzündliche Erkrankungen der Blutgefäße (Vaskulitiden) auftreten, entzündliche Infiltrate sind in vielen Gefäßen möglich und zum Verschluss von Blutgefäßen führen, was letztendlich zu Organschäden verursacht.

Haut: Bei Befall größerer Gelenke kann es zu einer Hautatrophie, einem Rückgang des Unterhautfettgewebes kommen. Rheumaknoten treten bei 20–25 % der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf auf, bei Rheumaknoten handelt es sich um eine im Subkutangewebe vor allem an mechanischen Belastungsstellen auftretende herdförmige Entzündungsreaktion mit zentraler Nekrose. Als Komplikation kann es zu einer Ulzeration oder Superinfektion von Rheumaknoten kommen.

Lunge: Die Lunge hat eine bedeutende Stellung in der Entwicklung der RA. Zigarettenrauch und andere inhalative Noxen erhöhen die Citrullinierungsrate in den Geweben, was mit einem erhöhten Risiko zur Bildung von ACPA assoziiert ist [McInnes 2011]. In der Lunge können Fibrosierungen, unspezifische Infiltrate und Pleuritiden auftreten.

Herz: Am Herz können bei einer RA alle Anteile, wie Perikard, Myokard, Endokard, Klappen, Koronararterien, beteiligt sein, klinische Symptome sind jedoch selten. Eine kardiale Beteiligung tritt meistens mit anderen extraartikulären Manifestationen auf. Aufgrund der systemischen Entzündung kommt es zu einer beschleunigten Atherosklerose.

Leber: Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase (GOT) und Alanin-Aminotransferase (GPT) während eines Schubes, häufiger kommt es zu einer medikamentös bedingten Transaminasenerhöhung durch Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) oder Kinase-Inhibitoren.

Nieren: Nierenschädigungen treten häufiger als Folge der medikamentösen RA-Therapie auf. Bei aktiver RA können Amyloidablagerungen in der Niere auftreten, nach langjährigem Verlauf kann es dadurch zu einer stark erhöhten Eiweißausscheidung und zum Nierenfunktionsverlust kommen.

Muskulatur: Aufgrund der RA kommt es zu einer Muskelatrophie und letztendlich zur Bewegungseinschränkung.

Nervensystem: Als Folge entzündlich bedingter Nervenkompressionen (z. B. Karpaltunnelsyndrom) sowie vaskulär trophischen Störungen kann es zu neurologischen Störungen kommen. Durch entzündliche Veränderungen der Wirbelsäule können

neurologische Komplikationen, wie anteriore Atlasdislokation oder Inkontinenz auftreten. Parästhesien und Sensibilitätsstörungen, motorische und sensible Ausfallerscheinungen kommen ebenfalls vor. Sehr selten kommt es zu Bewusstseinsstörungen bei fortschreitender aktiver RA.

Symptomatik

Die RA beginnt größtenteils schleichend, die Symptome entstehen über Wochen und Monate und sind anfänglich allgemein, wie Appetitlosigkeit, Schwäche oder Müdigkeit. Die Hauptsymptome der fortgeschrittenen RA sind Schmerzen, Müdigkeit, Druckempfindlichkeit, Morgensteifigkeit, Verlust der Beweglichkeit, Rötung und Schwellung der peripheren Gelenke und Gelenkdeformation vor allem der Hände und Füße. Daneben können auch die Schulter-, Ellenbogen-, Hüfte-, Knie-, und Sprunggelenke betroffen sein [Lee 2001, Schneider 2011]. Die klinischen Merkmale der RA sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Klinische Merkmale der RA mit Gelenkbeteiligung [Karonitsch 2016, Lee 2001]

Hauptsymptome
<i>Allgemein:</i> Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber, Gewichtsverlust, Depression <i>am Gelenk:</i> Gelenkschwellung, Gelenkschmerzen, Morgensteifigkeit, Schwäche, Deformierungen
Kennzeichen
<i>Im Frühstadium:</i> Berührungsempfindlichkeit, Verdickung der Gelenkschleimhäute, Erguss und Erythem <i>Im Spätstadium:</i> Verminderte Beweglichkeit, Ankylose und Subluxation
Verteilung
Meist symmetrisch; <i>sehr häufig:</i> Hand- und Fingergelenke, insbesondere die Metacarpo-Phalangeal- und proximale Interphalangeal-Gelenke <i>seltener:</i> Schulter-, Ellenbogen-, Hüfte-, Knie-, Sprung- und Zehengrundgelenke <i>außerdem:</i> Atlantodentalgelenk der Wirbelsäule

Diagnostik

Das nachfolgende diagnostische Vorgehen wird anhand der deutschen S3-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ dargestellt [Schneider 2011]. Um die RA sicher diagnostizieren zu können, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, ist ein einzelner Befund nicht ausreichend. Die Diagnosesicherung der RA besteht aus grundlegender Diagnostik wie Anamnese und körperlicher Untersuchung und wird ergänzt durch diagnostische Verfahren wie Labor und Bildgebung. Die Diagnostik folgt dabei einem Algorithmus um insbesondere eine frühe Arthritis anhand von klinischen Untersuchungen und einfachen Zusatzuntersuchungen zu erkennen und Kriterien für die weitere Behandlung und Therapie zu definieren. Entscheidend ist dabei die RA von anderen degenerativen Gelenkerkrankungen abzugrenzen [Schneider 2011]. Das Flussdiagramm (Abbildung 3-2) zeigt entsprechend der S3-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ [Schneider 2011] den vorgeschlagenen Diagnostikalgorithmus.

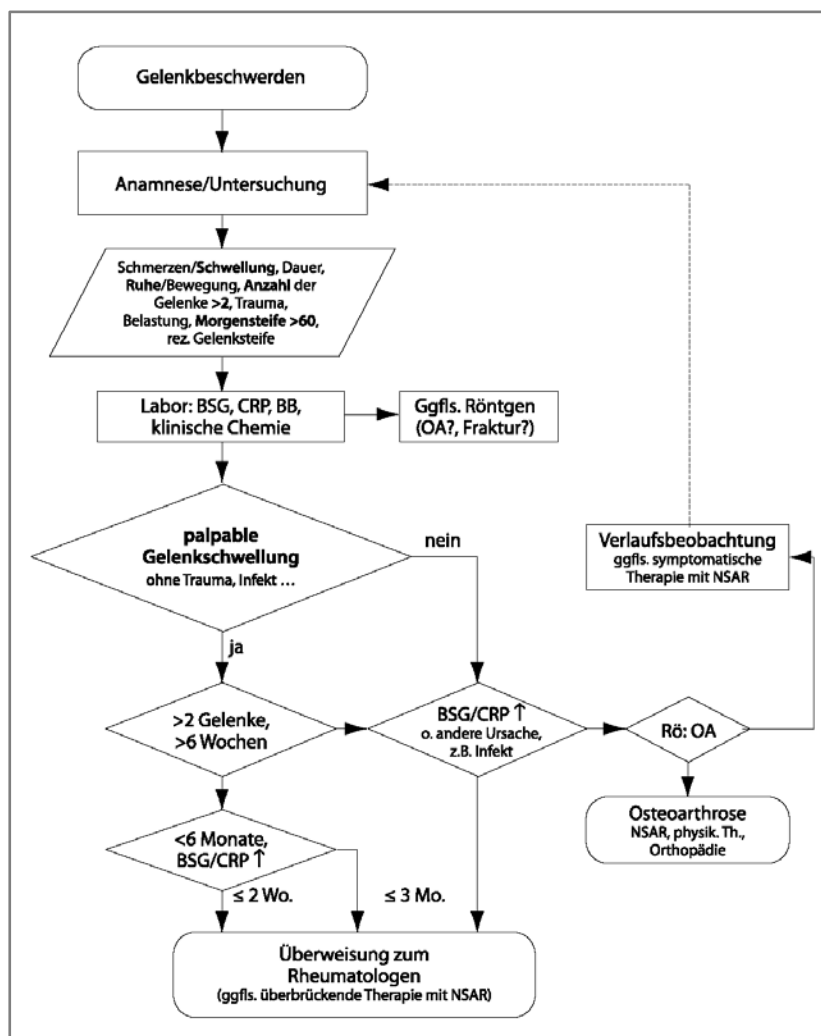


Abbildung 3-2: Diagnostischer Algorithmus bei Gelenkschwellung aus der S3-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ [Schneider 2011]

Abkürzungen: BB = Blutbild; OA = Osteoarthritis; Rö = Röntgen.

1. Klinische Untersuchung / Anamnese

Für eine Verdachtsdiagnose RA werden folgende Parameter als maßgebend angesehen: mehr als zwei betroffene Gelenke, Symptome seit einem Zeitraum von länger als 6 Wochen, ein polyartikuläres symmetrisches Verteilungsmuster und eine Morgensteifigkeit von mindestens 60 Minuten. In Tabelle 3-6 sind die Kriterien übersichtlich dargestellt.

Tabelle 3-6: Klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen [Schneider 2011]

Anamnese	Klinische Untersuchung
Schmerz (Wo? Seit wann?) • Morgensteifigkeit $\geq$ 60 Minuten • Allgemeines Krankheitsgefühl	Schwellung bei mehr als 2 Gelenken • Differenzierung: Schwellung (RA verdächtig) oder knöcherne Auftreibung/Deformierung? • polyartikuläres, symmetrisches Verteilungsmuster in den Prädilektionsregionen (HG, MCP, PIP, MTP) • Bewegungseinschränkung (nicht durch andere Ursachen bedingt) • extraartikuläre Manifestationen (z. B. Rheumaknoten)
Abkürzungen: HG = Handgelenke; MCP = Metacarpophalangealgelenke; PIP = proximale Interphalangealgelenke; MTP = Metatarsophalangealgelenk.	

2. Labordiagnostik

Als maßgebend für eine RA gelten ausschließlich folgende Laborbefunde: Erhöhte BSG, erhöhtes CRP, Nachweis von RF und/oder Nachweis von ACPA. Alle weiteren Laboruntersuchungen dienen dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen bei entsprechendem Verdacht. Im frühen RA-Stadium empfiehlt sich die Bestimmung von RF und ACPA, da ein kleinerer Patientenanteil nur ACPA- oder RF-positiv ist [Krüger 2012]. Zur Diagnosestellung und zur Prognoseabschätzung der RA sind RF und ACPA die wichtigsten rheumaserologischen Parameter, als Verlaufsparemeter der Erkrankung sind sie jedoch nicht geeignet [Gossec 2014].

Tabelle 3-7: Laboruntersuchungen bei RA [Schneider 2011]

BSG	BSG häufig erhöht bei der (unbehandelten) RA, aber unspezifisch (auch bei Anämien, anderen entzündlichen Erkrankungen)
CRP	Quantitativ genauer und schneller im Verlauf als die BSG, reflektiert besser die sog. Akute-Phase-Reaktion (Krankheitsaktivität), ansonsten aber genauso unspezifisch wie die BSG
Blutbild	Bei länger dauernder aktiver Erkrankung: Entzündungsanämie (normochrom oder hypochrom, normozytär, Thrombozytose)
IgM-Rheumafaktor (RF)	Positiv bei 65–80 % der RA-Patienten; 55–85 % bei früher RA. Spezifität ca. 80 % da auch bei Kollagenosen, Virushepatitiden, Malignomen und (selten, niedrig) auch bei Normalpersonen nachweisbar
ACPA	Hochspezifisch für die RA (> 95 %) und dabei genauso sensitiv (64–86 %) wie der Rheumafaktor. Kann schon vor klinischer Manifestation einer RA positiv sein und ist bei Vorliegen einer frühen Arthritis hoch-prädiktiv für einen chronischen und prädiktiv für einen erosiven Verlauf
Urinuntersuchung	Ausschluss einer Hämaturie, Proteinurie als Hinweis für andere Erkrankungen (z. B. Kollagenosen)
Antinukleare-Antikörper (ANA)	Differentialdiagnostischer Hinweis für Kollagenosen (z. B. SLE), schwach positiv auch bei der RA oder Normalpersonen
Cytoplasma-Antikörper (ANCA)	Differentialdiagnostischer Hinweis für Vaskulitiden (z. B. Morbus Wegener)
HLA-B27	Differentialdiagnostischer Hinweis für Spondyloarthritis
Harnsäure/Gelenkpunktat	Abgrenzung zur polyarthrikulären Gicht (selten) und infektiösen Arthritiden (meist einzelne, große Gelenke)
Abkürzungen: ACPA = <i>Anti citrullinated peptide/protein antibodies</i> ; ANA = Antinukleare-Antikörper; ANCA = Cytoplasma-Antikörper; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP = C-reaktives Protein; HLA = <i>Human leukocyte antigen</i> ; IgM = Immunglobulin M; RA = Rheumatoide Arthritis; RF = Rheumafaktor; SLE = Systemischer Lupus Erythematodes.	

3. Bildgebende Diagnostik

Die Röntgenuntersuchung beider Hände und Füße ist essentieller Bestandteil der Primärdiagnostik der RA. Typische erosive Gelenkveränderungen in einem der Prädispositionsgelenke sind allein schon beweisend für eine RA. Eine frühe RA kann jedoch bei Fehlen dieses Krankheitszeichens nicht ausgeschlossen werden. Andere bildgebende Verfahren wie Szintigraphie, Gelenksonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) erlauben zum Teil die frühere Sicherung struktureller Gelenk- und Knochenveränderungen (Sonographie, MRT), bzw. die bessere Darstellung von Knochenstoffwechselveränderungen (MRT, Szintigraphie) oder Gelenkergüssen (Sonographie, MRT). Der Nachweis einer

vermehrten Gefäßbildung in der proliferierten Gelenkschleimhaut mittels Power-Doppler sowie die MR-tomographische Darstellung eines Knochenödems in Gelenknähe gelten inzwischen als früheste Zeichen noch reversibler Veränderungen der RA. Die empfohlene bildgebende Diagnostik ist in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Bildgebende Diagnostik bei RA [Schneider 2011]

Röntgen	Bei klinischem Verdacht auf eine RA dorsovolare Aufnahmen (ggfs. Schrägaufnahmen) von beiden Händen und Füßen Ausgangsbefund für die weitere Verlaufsbeurteilung
Sonographie	Nachweis von Gelenkergüssen, synovialer Proliferation, Tenovaginitiden, Erosionen. In der Hand des erfahrenen Untersuchers vor allem aufgrund ihrer Verfügbarkeit und einfacheren Durchführbarkeit eine wichtige Ergänzung des klinischen Befundes
Szintigraphie	Nachweis und Verteilung von Zonen gesteigerten Knochenstoffwechsels unabhängig von deren Ursache (nicht spezifisch für RA) Indikationsstellung durch Rheumatologen
MRT	Hochsensitive und hochauflösende Bildgebung zu Struktur und Funktion von Knochen, Gelenken, Sehnen und Muskeln Kein Routineverfahren. Indikationsstellung durch Rheumatologen
Abkürzungen: MRT = Magnetresonanztomographie; RA = Rheumatoide Arthritis.	

RA-Prognoseabschätzung anhand der 2010er ACR/EULAR Klassifikationskriterien

Während eine etablierte RA einfach zu diagnostizieren ist, ist die Diagnose einer frühen, noch atypisch verlaufenden, RA schwieriger. Mit den im Jahr 2010 publizierten gemeinsamen Klassifikationskriterien der EULAR (*European League against Rheumatism*) und des ACR (*American College of Rheumatology*) ist eine frühzeitige Prognoseabschätzung der RA möglich (siehe Tabelle 3-9) [Aletaha 2010]. Die Kriterien wurden entwickelt, weil Daten aus klinischen Studien die Wichtigkeit der frühen Initiierung einer krankheitsmodifizierenden Therapie zeigten.

Tabelle 3-9: 2010er ACR/EULAR Klassifikationskriterien der RA [Aletaha 2010, Schneider 2014]

Kriterien	Score	Erläuterung / Ausführung
Gelenkbeteiligung (geschwollene/schmerzhafte Gelenke)*		
1 großes Gelenk	0	Bewertung nach dem höchstmöglichen Score Alle peripheren Gelenke werden analysiert unter Berücksichtigung der Ausnahmen
2–10 große Gelenke	1	
1–3 kleine Gelenke (mit/ohne Beteiligung der großen Gelenke)	2	
4–10 kleine Gelenke (mit/ohne Beteiligung der großen Gelenke)	3	
> 10 Gelenke (mit mindestens einem kleinem Gelenk)	5	
Serologie		
Negativer Rheumafaktor und negative ACPA	0	ACPA und IgM-RF - negativ: ≤ ULN (Labor und Assay) - niedrig positiv: > ULN und ≤ 3 x ULN - hoch positiv: > 3 x ULN nur qualitativer RF: - positiv = niedrig positiv - im Zweifel negativ
Niedrig positiver Rheumafaktor oder niedrig positive ACPA	2	
Hoch positiver Rheumafaktor oder hoch positive ACPA	3	
Akute Phase Reaktion		
Normales CRP und normale BSG	0	CRP/BSG gemäß lokalem Standard zu erfassen (bei BSG muss Alter und Geschlecht berücksichtigt werden) - 1 von 2 erhöht → Wertung positiv - wenn Befund nicht sicher beurteilbar → Wertung negativ
Abnormales CRP oder abnormales BSG	1	
Dauer der Symptome		
< 6 Wochen	0	bezogen auf das Gelenk, was zum Zeitpunkt der Untersuchung am längsten betroffen ist (Patientenangabe)
≥ 6 Wochen	1	
Der Maximalwert = 10 Punkte, bei einem Gesamtscore ≥ 6 Punkte liegt eine RA vor. *große Gelenke = Schulter, Ellenbogen, Hüftgelenk, Knie, Fußknöchel; kleine Gelenke = Handwurzel-, Metakarpophalangeal-, proximale Interphalangeal-, Metatarsophalangealgelenke		
Abkürzungen: ACPA = Anti citrullinated peptide/protein antibodies; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP = C-reaktives Protein; IgM = Immunglobulin M; RA = Rheumatoide Arthritis; RF = Rheumafaktor; ULN = Upper limit of normal.		

Im Gegensatz zu den lange Zeit gebräuchlichen ACR-Kriterien von 1987 [Arnett 1988] werden in den neuen ACR/EULAR Klassifikationskriterien klinische und serologische Merkmale (wie z. B. hochpositiver Rheumafaktor oder ACPA-Titer) berücksichtigt. Radiologische Gelenkveränderungen sind in den neuen Klassifikationskriterien nicht mehr

enthalten, da bei Diagnosestellung noch kein Schaden vorliegen sollte. Auch Gelenke, die häufiger durch andere Erkrankungen, wie Arthrose oder Gicht, betroffen sind, wurden in den neuen Klassifikationskriterien nicht berücksichtigt. Typische erosive Gelenkveränderungen an mindestens 3 Gelenken, die radiologisch nachweisbar sind, reichen allerdings nach den neuen Klassifikationskriterien (unabhängig aller weiterer Befunde) aus, um eine RA zu klassifizieren [Schneider 2014].

Nach den neuen Klassifikationskriterien sollten Patienten mit sicherer, klinischer Synovitis in mindestens einem Prädilektionsgelenk, unter Ausschluss anderer Ursachen, auf das Vorliegen einer RA untersucht werden. Die Klassifikation der RA basiert dann auf Kriterien wie der Anzahl und die Größe der betroffenen Gelenke, die schmerzhaft und/oder geschwollen sind, den Laborparametern CRP, BSG, RF und ACPA und der Krankheitsdauer, die zwischen weniger als 6 Wochen und mindestens 6 Wochen unterschieden wird, wobei die Kriterien und die Ausprägung unterschiedlich gewichtet werden. Abhängig von den individuellen Ausprägungen dieser Kriterien werden Punktwerte für jedes Kriterium ermittelt und diese summiert. Bei einem Summenscore von mindestens 6 liegt eine RA vor, sofern eine andere ursächliche Erkrankung ausgeschlossen werden kann. Die Interpretation sollte durch einen rheumatologisch erfahrenden Arzt erfolgen, um insbesondere Differenzialdiagnosen sicher zu stellen. Die anhand der Klassifikationskriterien gestellte RA-Diagnose sollte im weiteren Krankheitsverlauf überprüft werden, da die Diagnose innerhalb eines Jahres in etwa 10 % aller festgestellten RA-Erkrankungen revidiert werden muss [van der Linden 2011]. Umgekehrt kann sich aber auch bei Patienten, die initial die Kriterien nicht erfüllen, im weiteren Verlauf eine typische RA entwickeln [Schneider 2013].

Therapieziele

Das Ziel einer Therapie ist eine an die individuelle Prognose adaptierte Behandlung, um ein optimales Therapieergebnis für den Betroffenen zu gewährleisten [Schneider 2011]. „Optimal“ bedeutet dabei, ein bestimmtes Behandlungsziel zu erreichen (dies ist die Therapie-Strategie, die im Englischen mit „*Treat to Target*“ beschrieben wird). In der Abbildung 3-3 ist dargestellt, worin die Therapieziele bestehen.

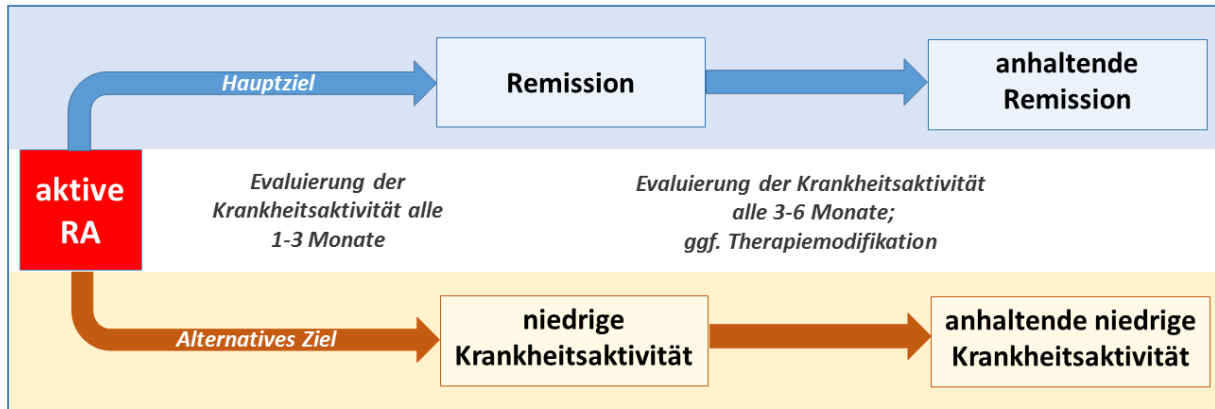


Abbildung 3-3: Therapiealgorithmus der RA „Treat to Target“ (eigene Darstellung nach [Smolen 2016b])

Therapieziel ist die adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität um eine Gelenkdestruktion und spätere irreversible körperliche Behinderung zu verhindern und dadurch eine möglichst normale Funktionalität und hohe Lebensqualität wieder herzustellen oder zu erhalten. Dies soll durch eine Kontrolle der Symptome und die Verhinderung struktureller Schäden erreicht werden. Klinisch wird eine Remission, d. h. das Fehlen von signifikanten Anzeichen und Symptomen der Krankheitsaktivität der RA angestrebt. Kann eine Remission nicht erreicht werden, zum Beispiel aufgrund einer langen Krankheitsdauer, wird alternativ eine niedrige Krankheitsaktivität angestrebt [Smolen 2016b].

Medikamentöse Therapie und Therapie-Linien

Die RA führt bei den Betroffenen zu erheblichen physischen und psychischen Einschränkungen und mindert die Lebensqualität [Rheumatoid Arthritis Working Group (RACGP) 2009, Schneider 2011, Zink 2010b], neben der Morbidität ist auch die Mortalität bei RA-Patienten erhöht [Goodson 2002] und bei 10-15 % der Betroffenen verläuft die Erkrankung aggressiv [Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) 2016]. Bis heute gibt es keine verfügbaren Therapieoptionen die eine Heilung ermöglichen, das RA-Therapieziel ist eine adäquate Kontrolle der Erkrankung und die Behandlung konzentriert sich dabei auf die vorübergehende oder anhaltende Abschwächung der Symptome (Remission) oder alternativ auf eine niedrige Krankheitsaktivität. Die Therapien sollen Symptome wie Gelenkschmerzen, Entzündungen und Funktionsverlust minimieren, die Lebensqualität aufrechterhalten und das Risiko von bleibenden Gelenkschäden und Behinderungen reduzieren [Barton 2009, Bykerk 2009, Smolen 2016b]. Die Behandlung der RA erfolgt dabei durch eine Kombination von nichtmedikamentöser Therapie, wie Physio- oder Ergotherapie, und medikamentöser Therapie, meist bestehend aus einer Kombination von schmerzhemmenden (nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Analgetika), entzündungshemmenden Medikamenten (NSAR, Glukokortikoide) und krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (engl. *disease modifying anti-rheumatic drugs*,

kurz: DMARD). Je nach Therapielinie (Erst-, Zweit- oder Drittlinientherapie) variieren die medikamentösen Behandlungsoptionen. NSAR und Analgetika werden vor allem zur symptomatischen Schmerzbehandlung angewendet, Glukokortikoide dienen vor allem am Beginn der Erkrankung dazu, Entzündungen zu unterdrücken und werden im weiteren Verlauf in niedriger Dosierung parallel zur DMARD-Therapie zur Suppression der Krankheitsaktivität eingesetzt. In der medikamentösen Therapie der RA sind DMARD derzeitiger therapeutischer Standard. Unterschieden werden konventionelle synthetische (csDMARD), biologische (bDMARD) und zielgerichtete synthetische (tsDMARD, von engl. *targeted synthetic DMARD*), wie in der folgenden Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Einteilung der DMARD [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016]

DMARD	Wirkstoff
csDMARD	Methotrexat (MTX), Hydroxychloroquin, Leflunomid, Sulfasalazin, Gold parenteral, D-Penicillamin, Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid
bDMARD	Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren (TNFi): Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab bDMARDs mit abweichenden Wirkmechanismus: Abatacept (T-Zell-Kostimulationsinhibitor), Rituximab (anti-CD20-Antikörper, B-Zelldepletion), Tocilizumab (IL-6-Rezeptor-Blocker) und Anakinra (IL-1-Rezeptor-Blocker)
tsDMARD	JAK-Inhibitoren: Tofacitinib, Baricitinib
Abkürzungen: bDMARD = <i>Biological DMARD</i> ; CD = <i>Cluster of differentiation</i> ; csDMARD = <i>Conventional synthetic DMARD</i> ; DMARD = <i>Disease-modifying anti-rheumatic drugs</i> ; JAK = Januskinase; MTX = Methotrexat; TNFi = Tumornekrosefaktor-Inhibitor; tsDMARD = <i>Targeted synthetic DMARD</i> .	

Entsprechend der zuletzt in 2012 aktualisierten deutschen S1-Leitlinie der „Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie“ [Krüger 2012] zur medikamentösen Behandlung der RA wird die folgende Abfolge von „Therapielinien“ zur Behandlung der RA beschrieben und empfohlen:

Nach Diagnosestellung wird in der Erstlinientherapie eine Monotherapie mit einem csDMARD (bevorzugt MTX) empfohlen. Falls MTX als primäres csDMARD nicht geeignet ist sollten andere csDMARDs wie z. B. Leflunomid initial angewendet werden. Ziel der Therapie ist das schnellstmögliche Erreichen einer Remission bzw. niedriger Krankheitsaktivität. Falls mit der Erstlinientherapie die Therapieziele nicht erreicht werden konnten, sollten Patienten als Zweitlinientherapie eine csDMARD-Kombinationstherapie erhalten. Für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (z. B. hohe Entzündungsaktivität, positive Rheumaserologie, frühes Auftreten von Erosionen), wird die Kombination mit einem

bDMARD als Zweitlinientherapie empfohlen. Falls die Therapieziele trotz adäquater Dosierung nach Therapieversuchen mit zwei csDMARDs (als Monotherapie oder in Kombination) nicht erreicht wurden, wird eine Biologikatherapie empfohlen. Werden auch unter einer bDMARD-Therapie die Therapieziele nicht erreicht, so sollte in der Drittlinientherapie das bDMARD gewechselt werden [Krüger 2012].

Charakterisierung der Zielpopulation

Dieser Therapiealgorithmus und die darin definierten „Therapielinien“ sind gleichzeitig der Ausgangspunkt für die Charakterisierung der Zielpopulation im vorliegenden Nutzendossier. Dies ist u. a. dadurch begründet, dass Tofacitinib mit einer breiten Indikation in mehreren Therapielinien eingesetzt werden kann [European Medicines Agency (EMA) 2017]. Außerdem ergeben sich weitere Details der Charakterisierung der Zielpopulation aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016].

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 haben oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann alternativ als Monotherapie gegeben werden, falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine MTX-Therapie ungeeignet ist.

Speziell im hier beschriebenen 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.

Die Größe der Zielpopulation für Deutschland wird im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf / Therapieziele

Der therapeutische Bedarf ist aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 dargestellten, belastenden Symptomatik, der im Lauf der chronischen Erkrankung zunehmenden, zum Teil erheblichen physischen und psychischen Einschränkungen und der damit verbundenen verminderten Lebensqualität [Rheumatoid Arthritis Working Group (RACGP) 2009, Schneider 2011, Zink 2010b], und reduzierten Lebenserwartung [Goodson 2002] für Patienten mit RA sehr hoch. MTX ist momentan der Standard in der Erstlinientherapie für Patienten mit aktiver RA [Krüger 2012, Smolen 2017]. Die Mehrheit der Patienten spricht jedoch nur unzureichend auf eine MTX-Therapie an und erreicht damit keine adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität. Nur 46 % der RA-Patienten unter einer MTX-Monotherapie erreichen eine Verbesserung von 50 % (ACR50-Response) [Breedveld 2006] und nur 20 % eine Verbesserung von 70 % (ACR70-Response) [St Clair 2004]. Ungefähr 70 % der RA-Patienten zeigen unter csDMARD-Erstlinientherapie weiterhin eine irreversible radiographische Progression und benötigen eine Kombinationstherapie [Breedveld 2006, Emery 2008, Goekoop-Ruiterman 2008]. Um eine Verbesserung der Symptomatik und der Krankheitskontrolle zu erreichen, werden Therapiewechsel erforderlich. Kombinationstherapien von MTX mit anderen csDMARD oder mit bDMARD erzielen deutlich höhere Ansprechraten als eine MTX-Monotherapie [Schneider 2013]. Eine schnelle Anpassung der RA-Therapie, falls die Therapieziele nicht erreicht werden, kann dabei zu Verbesserung der körperlichen Funktion und der Lebensqualität führen und reduziert ebenfalls die radiologische Progression [Breedveld 2006, Emery 2008, Grigor 2004]. Ein Therapiewechsel wird auch erforderlich bei Nebenwirkungen oder Kontraindikationen. Bei 19 % aller RA-Patienten wird das csDMARD mindestens einmal pro Jahr geändert. Bei früher RA, d. h. im ersten Jahr nach Diagnosestellung, wird sogar bei 36 % der Patienten die Initialtherapie umgestellt [Zink 2010a]. Auch mit TNFi werden die Therapieziele nicht immer auf Dauer erreicht. Etwa 20-40 % der Patienten, die mit einem TNFi behandelt werden, erreichen keine 20 %-ige Verbesserung (ACR20-Response) der Krankheitsaktivität, und dieser Anteil liegt noch höher bei Patienten, die danach auf einen anderen TNFi wechseln [Rubberr-Roth 2009]. Studien zeigen, dass Dosis-Eskalationen oder das Wechseln des TNFi ineffizient sein können [Pavelka 2009, Sidiropoulos 2004, van Vollenhoven 2004]. Weniger als 50 % der RA-Patienten, die zu einem zweiten TNFi wechseln, zeigen eine klinische Response (nach EULAR-Kriterien) und weniger als ein Drittel der RA-Patienten weist klinisch relevante Verbesserungen auf [Soliman 2011]. Daten des deutschen Biologika-Registers RABBIT

(Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) belegen, dass zwölf Monate nach Einschluss in das Register (Voraussetzung: Versagen von mindestens einem csDMARD, inklusive MTX) nur 16 % der mit einem bDMARD behandelten Patienten und 15 % der Patienten, die eine csDMARD-Therapie erhalten, eine Remission nach DAS28 (*Disease Activity Score* 28) erreichen. Von den Patienten, die nach sechs Monaten in Remission waren, blieb dieser Zustand bei nur 55 % der Patienten unter bDMARD-Therapie und bei 58 % der mit csDMARDs behandelten Patienten nach zwölf Monaten erhalten [Listing 2006].

Das Behandlungsziel einer niedrigen Krankheitsaktivität erreichen nur zwei Drittel aller RA-Patienten [Mierau 2007]. Folglich kann mit allen bisherigen Therapieoptionen zur Behandlung der RA nicht für alle RA-Patienten eine stabile Krankheitskontrolle erreicht werden.

Das Erreichen der Therapieziele hängt zudem von der Therapietreue des Patienten ab. Dabei kann die Applikationsform eine wichtige Rolle spielen. Für die Therapietreue spielt die Art der Verabreichung eine wichtige Rolle. bDMARD müssen parenteral verabreicht werden, entweder durch Infusion oder Injektion. Die Applikation erfolgt entweder durch medizinisches Fachpersonal oder – nach einem entsprechenden Training – durch den Patienten selbst. Eine Selbstinjektion ist für RA-Patienten mit Funktionseinschränkungen und Schmerzen eine Herausforderung. Eine Studie mit 6.000 RA-Patienten kam zu dem Ergebnis, dass mehr als ein Drittel der Patienten eine Therapie ablehnt, die Injektionen oder Infusionen erfordert (z. B. bei TNFi) [Wolfe 2007]. Demnach besteht ein Bedarf an neuen Medikamenten, die oral verabreicht werden.

Zusammenfassend besteht bei RA ein hoher medizinischer Bedarf für 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.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tofacitinib

Tofacitinib ist ein oral anzuwendendes, „*targeted synthetic*“ DMARD (tsDMARD), das für die Behandlung der moderaten bis schweren RA entwickelt und von der Europäischen Kommission aufgrund des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses (22.03.2017) zugelassen wurde. Die pharmakologische Hemmung des JAK-Signalweges ist ein neuartiger Wirkmechanismus und repräsentiert einen neuen Wirkansatz in dieser Indikation. Durch die selektive Blockade der intrazellulären Signalvermittlung reduziert Tofacitinib die Entzündung und damit die Symptome der RA [Meyer 2010, Pfizer Inc. 2017]. Dadurch bietet Tofacitinib im Vergleich ergänzend zu anderen bislang verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen der RA eine wichtige Erweiterung der derzeitigen Behandlungsoptionen. Tofacitinib kann mit dem Ziel eingesetzt werden, eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität oder Remission zu erreichen und die Behandlungsakzeptanz und Adhärenz bei Patienten mit RA zu verbessern. Tofacitinib ist bereits seit 2012 erstmals in USA und inzwischen in über 50 Ländern zugelassen (u. a. Kanada, Russland, Schweiz), wodurch auch im Behandlungsalltag

umfangreiche Erkenntnisse und Erfahrungen vorliegen, die zeigen, dass Tofacitinib das Potential besitzt, den bestehenden medizinischen Bedarf besser zu decken.

Die orale Applikationsform eröffnet zudem die Möglichkeit, auch Patienten mit einer Aversion gegenüber einer parenteralen Applikation eine Therapieoption zu eröffnen. Der Schulungsbedarf für die Applikation parenteraler DMARDs entfällt bei der oralen Applikationsform.

Trotz derzeit verfügbarer Therapien besteht weiterhin medizinischer Bedarf für zusätzliche Behandlungsoptionen mit neuen Wirkmechanismen, nachgewiesener Wirksamkeit und akzeptablem Sicherheitsprofil bei Patienten mit moderater bis schwerer RA. Dies gilt insbesondere für die Patienten im hier diskutierten Anwendungsgebiet A, die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren csDMARDs unzureichend angesprochen haben.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Weltweit sind zahlreiche Schätzwerte zu Prävalenz und Inzidenz der RA aus unterschiedlichen Regionen bekannt, die sich – teilweise wegen unterschiedlicher Falldefinitionen und Durchführungsmethodik, teilweise aus ethnischen und anderen Faktoren, aber auch wegen der Chronologie der Erhebung unterscheiden (siehe zum Beispiel [Cross 2014]). Einen guten und aktuellen Überblick gibt eine Arbeit von Alamanos et al., die ebenfalls Prävalenz- und Inzidenzschätzungen der RA aus weltweiten Studien zusammenfasst [Alamanos 2005].

Prävalenz

Alle hier diskutierten Prävalenzangaben beziehen sich bereits auf Erwachsene und befinden sich damit in Übereinstimmung mit dem Indikationsgebiet von Tofacitinib, das dezidiert für erwachsene Patienten ausgewiesen ist.

Für Deutschland liegen Angaben bereits aus den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts vor, die aus einer repräsentativen Befragung aus der Region Hannover hervorgegangen sind [Wasmus 1989a, Wasmus 1989b]. Es wurde daraus die Angabe einer „Mindestprävalenz“ von 0,56 % (95 % Konfidenzintervall: 0,37–0,75 %) abgeleitet und eine angenommene Prävalenz von 0,91 % (95 % Konfidenzintervall: 0,64–1,18 %) angegeben [Wasmus 1989a, Wasmus 1989b]. Jüngere Angaben stammen aus einem 2006 und 2007 durchgeführten Survey, der 54.979 Personen einschloss (GRAPS-Survey [Westhoff 2009]). Daraus ergab sich eine Prävalenz der RA von 0,9 %, wobei aufgrund der Methodik (ärztliche Telefoninterviews) eine Überschätzung nicht ausgeschlossen werden kann [Zink 2014]. In der jüngsten Ausgabe „Gesundheit in Deutschland“ des Robert Koch-Instituts (RKI) wird die Prävalenz der RA für Deutschland mit 0,5 % bis 0,8 % angegeben [Robert Koch Institut (RKI) 2015]. Bei diesen Angaben handelt es sich um Punktprävalenzen. Eine Auswertung von Kassendaten der BARMER GEK aus dem Jahr 2013 zeigt einen ähnlichen Wert von 0,95 %. Hierbei handelt es sich jedoch um eine geschlechts- und altersstandardisierte Diagnoseprävalenz, welche nicht mit der Versorgungsrealität gleichgesetzt werden kann, da diese lediglich die Inanspruchnahme einer medizinischen Leistung aufgrund einer Diagnose (Diagnose M05x oder M06x (ICD-10-GM) in mindestens 2 Quartalen im Jahr 2013 plus CRP- oder BSG-Bestimmung mindestens 1-mal pro Jahr) abbildet [Hense 2016, Schubert 2014]. Für das

Jahr 2014 weist der Arzneimittelreport der BARMER GEK einen Mittelwert von 1,50 % über alle Altersgruppen hinweg sowie für beide Geschlechter auf (siehe Tabelle 3-11) [Grandt 2016]. Dieser bisher aktuellste verfügbare Wert liegt deutlich über den vorhergehend genannten Prävalenzen, was dem längeren Überleben bzw. der Veränderung der demographischen Struktur, einer höheren Wahrscheinlichkeit der Diagnose der Erkrankung (hier: ICD.10-Codes M05 und M06) oder auch den spezifischen Charakteristika der Versicherten – z. B. vorwiegend ältere Personen oder höherer Anteil an Frauen im Vergleich zur Verteilung in der deutschen Bevölkerung – in dieser Krankenkasse geschuldet sein kann.

Tabelle 3-11: RA-Prävalenz der BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2014 nach Geschlecht und Alter [Grandt 2016]

Altersgruppe	Männer		Frauen		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0 bis 19 Jahre	588	0,10	1.197	0,20	1.785	0,10
20 bis 39 Jahre	1.155	0,10	3.951	0,40	5.106	0,30
40 bis 59 Jahre	6.280	0,70	24.640	1,70	30.920	1,30
60 bis 69 Jahre	5.832	1,40	21.855	3,30	27.687	2,60
70 bis 79 Jahre	8.407	2,10	30.355	4,30	38.762	3,50
80 plus	3.876	2,20	15.098	3,90	18.974	3,40
Gesamt	26.138	0,80	97.096	2,00	123.234	1,50
Basispopulation: Versicherte der BARMER GEK im Jahr 2014; Gesamt N = 8.136.924, Männer N = 3.377.855, Frauen N = 4.759.069						

Die Prävalenz der RA ist prinzipiell stark abhängig vom Geschlecht und steigt mit zunehmendem Alter stark an. Die Prävalenz bei Frauen ist deutlich höher als bei Männern.

Der Anstieg der Prävalenz mit dem Alter ist dabei wiederum geschlechtsabhängig, da der Anstieg bei Frauen noch stärker ist, als bei Männern. In Abbildung 3-4 sind die Verhältnisse der Geschlechts- und Altersabhängigkeit der 1-Jahres-Prävalenz der RA für Deutschland anhand der öffentlich zugänglichen numerischen Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes für das Jahr 2012 [Robert Koch Institut (RKI) 2012] dargestellt.

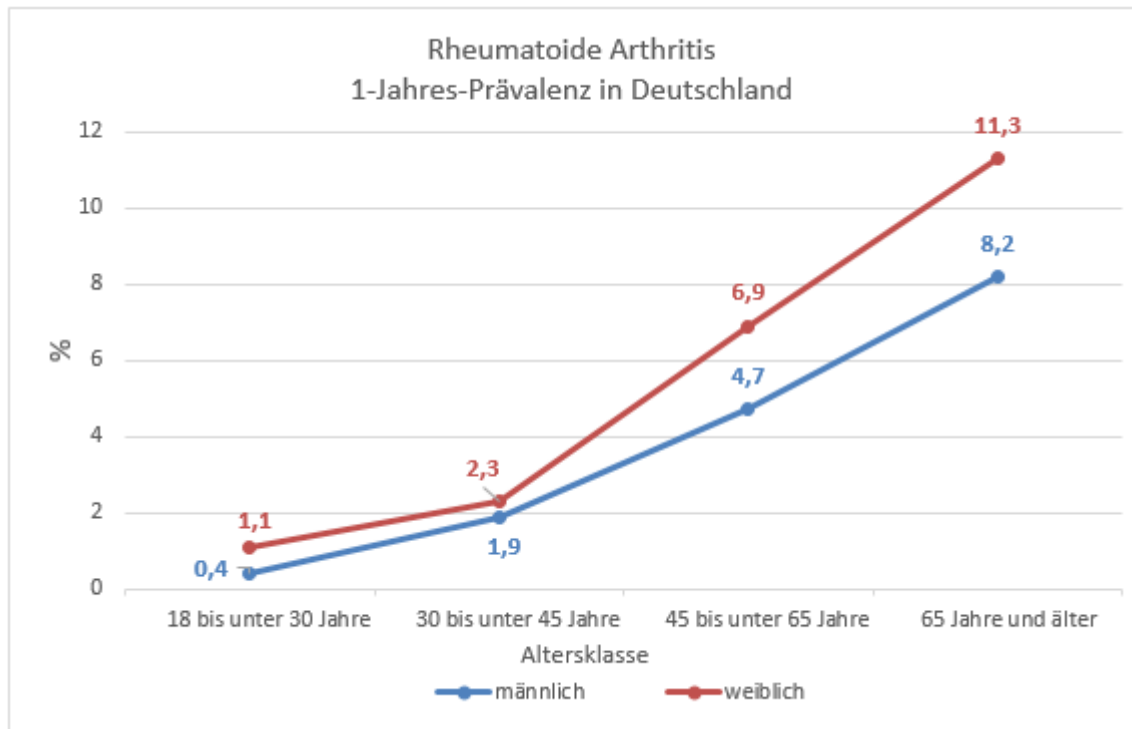


Abbildung 3-4: Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der RA-Prävalenz in Deutschland (eigene Darstellung nach [Robert Koch Institut (RKI) 2012])

Diese Verhältnisse bezüglich der Geschlechtsabhängigkeit wurden anhand der Punktprevalenz auch für Großbritannien berichtet: hier wurde übereinstimmend mit der Schätzung für Deutschland eine Punktprevalenz von 0,81 % ermittelt, wobei der Wert für Frauen bei 1,16 % liegt und für Männer bei 0,44 %, was einem Verhältnis von 2,7 entspricht [Symmons 2002].

Um aus der Prävalenz der RA auch die in Deutschland prinzipiell mit Tofacitinib im Rahmen der Indikation behandelbaren Patienten ableiten zu können, muss darüber hinaus noch berücksichtigt werden, dass ein gewisser Anteil der Patienten mit einer RA-Diagnose nie mit DMARD behandelt werden (sondern stattdessen z. B. nur mit NSAID oder Glukokortikoiden). Das könnte auf eine Unterversorgung oder aber auf einen Anteil falsch positiver RA-Diagnosen zurückzuführen sein – oder anteilig auf beide Ursachen. Genauere Ausführungen erfolgen in Abschnitt 3.2.5, jedoch sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass es nur ca. 65 % der Patienten mit einer RA-Diagnose sind, die im Verlauf jemals mit DMARD (und damit leitliniengerecht) behandelt werden. Diese Angaben werden in zwei Quellen unabhängig mit recht hoher Übereinstimmung getroffen, so dass diese auch für Deutschland als zutreffend angenommen werden können. Der Anteil der Patienten, die jemals mit einem DMARD in Deutschland behandelt werden, beträgt 65 % [Yoo 2015] bzw. 62 % (Angabe für Schweden [Eriksson 2013]).

In Abhängigkeit von der Falldefinition (Überblick siehe Tabelle 3-12) lassen sich Prävalenzen unterschiedlicher Höhe herleiten. Anhand von Abrechnungsdaten der BARMER Krankenkasse wurde die RA-Prävalenz unter Verwendung von Falldefinitionen, welche durchgeführte Diagnosen von Entzündungsparametern, ICD-Diagnosen, spezifische Medikationen und Facharztbehandlung einbezogen, hergeleitet. Während die RA-Prävalenz von 1,38 % (Falldefinition A) eher den diagnostizierten Fällen entspricht, kann die Falldefinition C (0,81 %) mehr den behandelten Fällen gleichgesetzt werden [Hense 2016].

Tabelle 3-12: Übersicht über die Falldefinitionen [Hense 2016]

Fall-definition	Diagnose M05x oder M06x in mindestens 2 Quartalen im Studienzeitraum	CRP/BSG-Bestimmung im Studienzeitraum	Antientzündliche medikamentöse Therapie ^a im Studienzeitraum	Mitbetreuung durch einen internistischen Rheumatologen im Studienzeitraum	Rohe RA-Prävalenz	RA-Prävalenz ^b
A	x				1,62 %	1,38 %
B	x	x			1,11 %	0,95 %
C	x	x	x		0,94 %	0,81 %
D	x			x	0,64 %	0,55 %

Abkürzungen: BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein.
a: ATC-Codes: L04AX03 (Methotrexat), M01 C (spezifische Antirheumatika [Chinoline, Gold, Penicillamin, Methotrexat, Sulfasalazin]), L04AA13 (Leflunomid), L04AX01 (Azathioprin), L04AD01 (Ciclosporin), L04AB (TNF-Inhibitoren), L01XC02 (Rituximab), L04AA24 (Abatacept), L04AC07 (Tocilizumab), L04AC03 (Anakinra), H02AB01-07 (Glukokortikoide), H02BX (Kortikosteroide, Kombinationen), M01A (nichtsteroidale Antirheumatika).
b: Standardisiert auf die deutsche Bevölkerung.

Fazit

Basierend auf den identifizierten sowie eingeschlossenen Quellen zur Prävalenz der RA bezieht sich die Pfizer Pharma GmbH auf die Schlussfolgerung der Publikation von Zink et al. aus dem Jahr 2016, welche die international häufig angegebenen Prävalenz von 0,8 % ebenso auf Deutschland (ca. 552.000 RA-Patienten im Jahr 2018) als übertragbar ansieht [Zink 2016]. Dieser Wert bewegt sich darüber hinaus im plausiblen Bereich der frühen Arbeiten von Wasmus et al. [Wasmus 1989a, Wasmus 1989b] sowie des genannten GRAPS-Surveys [Westhoff 2009].

Die Angabe der Prävalenz mit 0,8 % (nach [Zink 2014]) wird als feste Kenngröße verwendet, da dieser Wert für Nord- und Mitteleuropa mehrfach bestätigt wurde und sich frühere, eher niedrigere Angaben allein aufgrund des demographischen Wandels eher zu höheren Werten verschoben haben dürften. Mit der Prävalenz von 0,8 % liegt damit ein belastbarer Wert vor.

Inzidenz

Die Inzidenz der RA wird für Deutschland mit 40/100.000 Personen (0,04 %) angegeben [Zink 2014]. Die Arbeit von Zink et al. bezieht sich dabei auf eine Angabe aus Schweden [Eriksson 2013] sowie eine Untersuchung aus den USA [Crowson 2013]. Auch die Übersichtsarbeit [Alamanos 2005] gibt für Nord-Europa Inzidenzen der RA im Bereich von 0,02 % bis maximal 0,05 % (letztere für die Niederlande) an. Damit ist der Wert von 0,04 % für Deutschland sehr aktuell und plausibel.

Die Inzidenz der RA für Erwachsene ist stark alters- und zusätzlich auch noch geschlechtsabhängig. Die Mortalität von RA-Patienten wird generell höher als in der Normalbevölkerung angegeben – wobei jedoch keine genau Angabe verfügbar ist, sondern davon ausgegangen wird, dass die Patienten mit RA in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt und der Schwere der RA im Mittel 3 bis 10 Jahre früher versterben als Personen ohne RA [Alamanos 2005]. Daraus ergibt sich u. a., dass die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Inzidenz der RA zu der oben bereits diskutierten Alters- und Geschlechtsabhängigkeit hinsichtlich der Prävalenz führt.

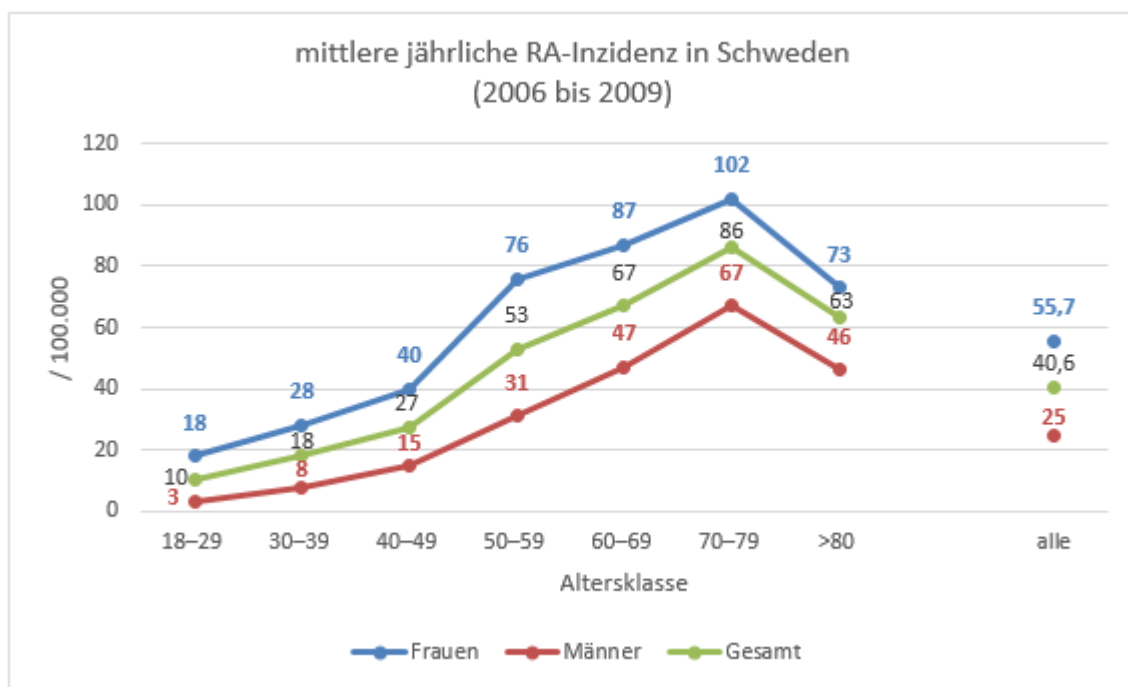


Abbildung 3-5: Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der RA-Inzidenz (eigene Darstellung nach [Eriksson 2013])

Aus Abbildung 3-5 ist ersichtlich, wie die RA-Inzidenz mit dem Alter stark zunimmt, in der achten Lebensdekade den höchsten Wert annimmt und dann wieder abfällt. Es ist auch zu erkennen, dass wiederum die Inzidenz bei Frauen über den gesamten Altersbereich immer sehr viel höher ist, als bei Männern. Ganz rechts sind die altersunabhängigen (aber geschlechtsspezifischen) Inzidenzschätzungen angegeben sowie die Inzidenz für die gesamte erwachsene Bevölkerung [Eriksson 2013].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aus der dargestellten Altersabhängigkeit der Inzidenz der RA ergibt sich vor dem Hintergrund der eher gering erhöhten Mortalität im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung – unter Hinzunahme der Veränderung der demographischen Struktur hin zu höherem Alter in der deutschen Bevölkerung – eine zu erwartende Zunahme der Prävalenz der RA in den kommenden 5 Jahren. Weitere Faktoren, die dabei zu berücksichtigen sind, sind etwa Übergewicht [Crowson 2013], Rauchen und weitere Umwelt- und Ernährungsfaktoren. Deren Zusammenwirken kann jedoch schwer vorhergesagt werden. Es werden insgesamt keine hohen Steigerungsraten erwartet. Eine tabellarische Gegenüberstellung der Prävalenzschätzungen der RA in Deutschland aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (basierend auf den Gesundheitssurveys GEDA) ist in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: Zeitlicher Trend der Arthritis-Prävalenz (12-Monats-Prävalenz) in Deutschland für 2009 bis 2012 – GEDA-Werte [Robert Koch Institut (RKI) 2011, Robert Koch Institut (RKI) 2012, Robert Koch Institut (RKI) 2014]

12-Monats Prävalenz (%)	2009	2010	2012
Weiblich	6,0	6,2	6,1
Männlich	3,1	3,2	4,0
Gesamt	4,6	4,7	5,1

Die 12-Monats Prävalenzen in der Tabelle 3-13 beziehen sich zwar generell auf die Arthritis-Erkrankung, diese können allerdings auf die rheumatoide Arthritis als häufigste Form der chronischen Arthritis übertragen werden [Robert Koch Institut (RKI) 2011, Robert Koch Institut (RKI) 2012, Robert Koch Institut (RKI) 2014]. Somit kann insgesamt von einer Steigerung der 12-Monats-Prävalenz der RA über die nächsten 5 Jahre von ca. 3 Prozentpunkten pro Jahr ausgegangen werden. Daten aus Deutschland sind derzeit nur bis inkl. des Datenstands 2012 verfügbar.

Mit dieser Annahme ergeben sich für die Jahre 2018 bis 2022 – aufbauend auf der chronologisch letzten verfügbaren Angabe aus GEDA 2012 („Gesundheit in Deutschland aktuell“ 2012 [Robert Koch Institut (RKI) 2014]) – die in Tabelle 3-14 dargestellten 12-Monats-Prävalenzen für erwachsene Patienten mit RA in Deutschland.

Tabelle 3-14: Extrapolierte Arthritis-Prävalenz (12-Monats-Prävalenz) in Deutschland für 2018 bis 2022 – eigene Extrapolation

12-Monats Prävalenz (%)	2018	2019	2020	2021	2022
Weibliche und männliche Patienten	6,1	6,3	6,5	6,7	6,9

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	80.526 – 111.597	70.207 – 97.297

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Ableitung der Patientenzahl für das hier relevante Anwendungsgebiet A sind mehrere Schritte erforderlich, auf die im Folgenden im Detail eingegangen wird. Eine Übersicht über die sieben notwendigen Teilschritte findet sich in Abbildung 3-6 sowie eine detaillierte Berechnung der Zielpopulation in Tabelle 3-20.

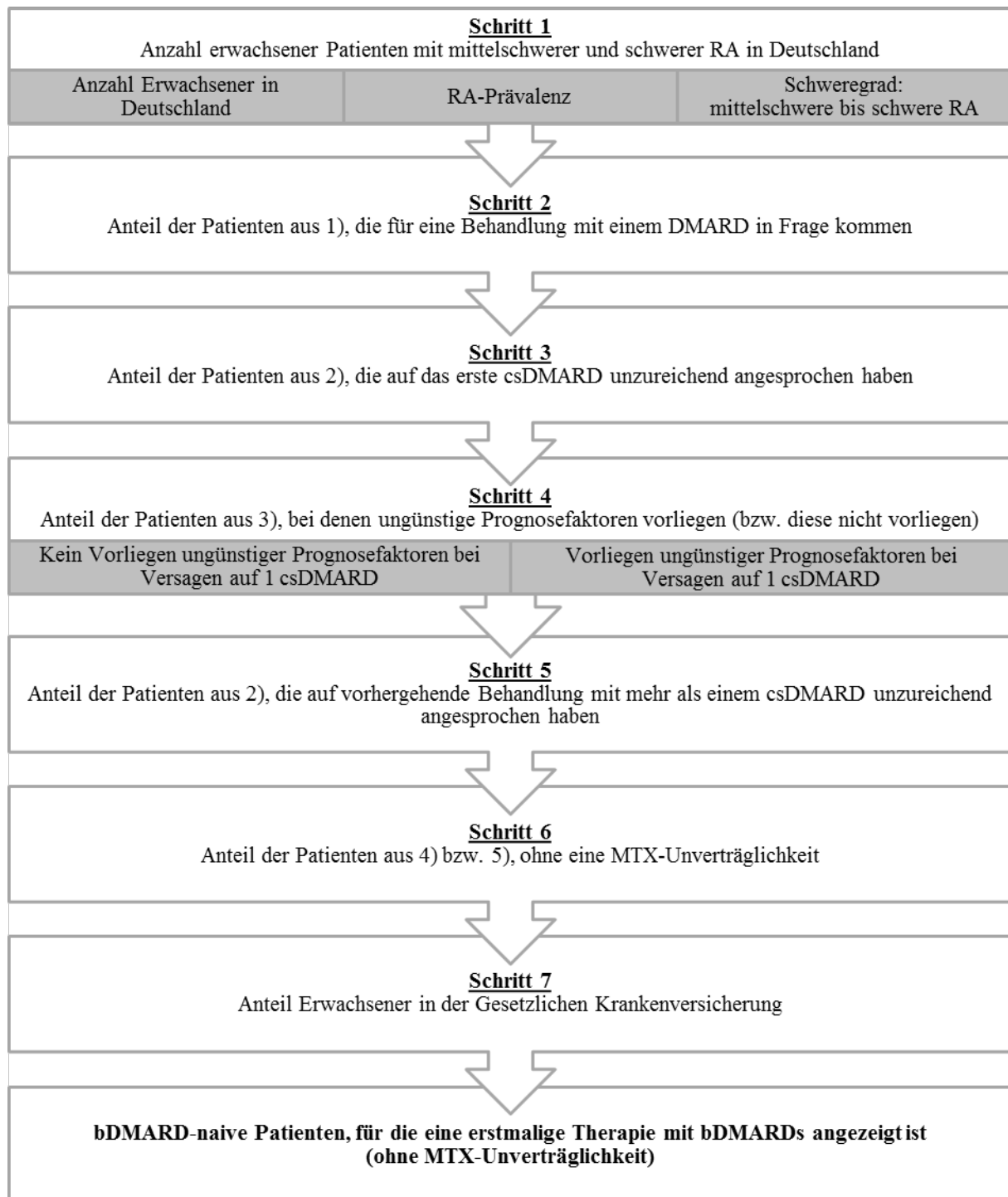


Abbildung 3-6: Rechenschritte zur Herleitung der Zielpopulation des Anwendungsgebietes A

Abkürzungen: csDMARD = Conventional synthetic Disease-modifying anti-rheumatic drug,
MTX = Methotrexat, RA = Rheumatoide Arthritis.

Generell ist zu beachten, dass wegen der Möglichkeit einer vorliegenden MTX-Unverträglichkeit (oder bei denen laut der Indikation für Tofacitinib eine fortgesetzte Behandlung mit MTX ungeeignet wäre), das Patientenkollektiv des zu bewertenden Anwendungsgebietes auf diejenigen Patienten eingeschränkt werden muss, welche für eine Kombinationstherapie mit MTX infrage kommen.

Im Folgenden wird daher bei der Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet A im vorletzten Schritt die Unterteilung in Patienten mit bzw. ohne MTX-Unverträglichkeit vorgenommen. Im letzten Rechenschritt wird schließlich der Anteil der Patienten hergeleitet, der im Bereich der GKV für eine Behandlung zu erwarten ist.

Nachfolgend wird jeder einzelne Herleitungsschritt detailliert erläutert und begründet.

1) Ermittlung der Anzahl erwachsener Patienten mit mittelschwerer und schwerer RA in Deutschland

Zur Ermittlung der Patientenzahl erwachsener RA-Patienten wird von den prävalenten Patienten ausgegangen, da diese die natürliche Basis für jedwede Behandlungsoption darstellen.

Weiter wird für die Herleitung die Zahl der Erwachsenen (Personen ≥ 18 Jahre) in der deutschen Bevölkerung benötigt. Dies ist in Übereinstimmung mit der Indikation von Tofacitinib. Laut der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes von 2015 [Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015] ergibt sich für 2018 eine Anzahl von 69.000.000 erwachsenen Personen in Deutschland (unter der Vorhersage-Variante 2 „Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung“). Daraus ergibt sich für das Jahr 2018 – unter Berücksichtigung der Prävalenz von 0,8 % – eine Zahl von 552.000 erwachsenen RA-Patienten in Deutschland.

Das Deutsche Rheuma Forschungszentrum Berlin gibt in der aktuellen Kerndokumentation für eine repräsentative Kohorte mit jährlich etwa 17.000 konsekutiven Patienten mit gesicherter RA aus 15 Zentren auf Basis von 8.084 Patienten einen Anteil von 68,6 % mit mittelschwerer (54,8 %) und schwerer (13,8 %) RA an. Die Krankheitsschwere der RA-Patienten wurde hierbei anhand des DAS28 ermittelt [Albrecht 2017a]. Gleichzeitig weist die Publikation von Albrecht et al. aus dem Jahr 2017 aber auch auf deren Limitationen hinsichtlich der Repräsentativität für den bundesweiten Versorgungsstatus der erfassten RA-Patienten hin. Nichtsdestotrotz enthält die Kerndokumentation eine konstante, sehr hohe Patientenanzahl, so dass Versorgungstrends über den Zeitverlauf dargestellt werden können [Albrecht 2017a].

Um dieser Limitation hinsichtlich der Repräsentativität Rechnung zu tragen, soll mithilfe der Angaben zum Schweregrad in der Quelle von Cross et al. (2014), dessen Auswertungen auf zahlreichen systematischen Reviews basieren, eine Spanne gebildet werden. Zur Bestimmung der Anteile in jedem Krankheitsstadium wurden insgesamt acht Studien aus drei Regionen (Nordamerika, Westeuropa, Nordafrika/Nahost) herangezogen. Die Beurteilung des Schweregrads erfolgte innerhalb der Studien anhand des *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI), welche über die Studien hinweg für Frauen und Männer getrennt zusammengefasst wurden. Dabei wiesen 31 % der Frauen bzw. 41 % der Männer ein mittelschweres (HAQ = 1–1,99) sowie 18 % der Frauen bzw. 9 % der Männer ein schweres (HAQ = 2–3) Krankheitsstadium auf. Im Gegensatz zur Kerndokumentation betrug der Anteil an Patienten mit mittelschwerer und schwerer RA somit im Mittel lediglich 49,5 % [Cross 2014]. Folglich bildet der Anteil an Patienten mit mittelschwerer und schwerer RA aus der Publikation von Cross et al. (2014) die Untergrenze sowie der Anteil aus der Kerndokumentation die Obergrenze zur Ermittlung der Spanne.

Mittels Multiplikation der erwartenden Anzahl an erwachsenen RA-Patienten (552.000 Patienten im Jahr 2018) mit dem Anteil von 49,5 % (Untergrenze) bzw. 68,6 % (Obergrenze) ergeben sich insgesamt 273.240 bis 378.672 erwachsene Patienten mit

mittelschwerer und schwerer RA. Es wird angenommen, dass sich der wahre Wert innerhalb dieser Spanne befindet.

Hinsichtlich der ermittelten mittelschweren bis schweren RA-Patienten (273.240 bis 378.672 erwachsene Patienten) wird davon ausgegangen, dass diese alle eine Behandlung mit einem DMARD erhalten, da dies gemäß der aktuellen Leitlinien in diesem Krankheitsstadium den Leitlinienempfehlungen entspricht [Smolen 2017]. Dies geht ebenso mit den Angaben aus der Publikation von Hense et al. einher, welche auf Basis von Falldefinition für Patienten mit Inanspruchnahme einer medizinischen Leistung aufgrund einer Diagnose (Diagnose M05x oder M06x (ICD-10-GM) in mindestens 2 Quartalen im Jahr 2013) plus CRP- oder BSG-Bestimmung mindestens 1-mal pro Jahr sowie des Erhalts einer antientzündlichen medikamentösen Therapie im Studienzeitraum eine Prävalenz von 0,8 % herleitet. Diese Falldefinition kann den behandelten Patienten gleichgesetzt werden und liegt in derselben Größenordnung wie die von Zink et al. ausgewiesene Prävalenz in Höhe von 0,8 % [Hense 2016, Zink 2014].

Folglich wird im nachfolgenden Teilschritt nicht der Anteil der Patienten, die mit einem DMARD behandelt werden können abgeleitet, sondern derjenige Anteil, welcher für eine DMARD-Behandlung in Frage kommt.

2) Anteil der Patienten aus 1), die für eine Behandlung mit einem DMARD in Frage kommen

In mehreren Publikationen und Registeranalysen aus Deutschland und bzgl. der epidemiologischen und Versorgungssituation vergleichbaren Ländern hat sich gezeigt, dass trotz verbesserter Diagnosemethoden und klaren Kriterien für eine RA-Diagnose, nicht alle Patienten mit einer RA-Diagnose tatsächlich jemals mit einem DMARD behandelt werden. Da jedoch laut allen relevanten Leitlinien und Empfehlungen in Deutschland und den anderen Ländern, aus denen solche Berichte vorliegen, eine Behandlung mit mindestens einem DMARD empfohlen ist und zur zielgerichteten Therapie der RA gehört, stellt sich die Frage, ob hier tatsächlich eine Unterversorgung vorliegt, oder ob es sich zu einem bestimmten Anteil um RA-Diagnosen handelt, die sich später nicht bestätigen. In jedem Fall ist für die Ableitung der Zahl der RA-Patienten in Deutschland, die im Indikationsgebiet für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, dieser Anteil an Patienten reduzierend zu berücksichtigen.

Der berichtete Anteil der prävalenten Patienten mit RA-Diagnose (Patienten aus dem 1. Herleitungsschritt), die ein DMARD erhalten, wird bei Betreuung durch den rheumatologischen Facharzt mit 82 % angegeben [Zink 2014]. Gleichzeitig wird festgestellt, dass diese Rate außerhalb der fachärztlichen Betreuung sicher niedriger ist. Aus dem Gesundheitssurvey GRASP [Westhoff 2009] wird basierend auf einem Panel von ca. 70.000 Personen aus Deutschland eine Rate von 58,5 % der Patienten mit RA ermittelt, die DMARD einnehmen. D. h. diese Angabe gilt wiederum für das Gesamtkollektiv der Patienten mit einer RA-Diagnose. Basierend auf Daten aus der Kerndokumentation wird für das Auswertungsjahr 2007 ein Anteil von 15,4 % der RA-Patienten genannt, die kein

DMARD erhalten [Ziegler 2010]. Auch die bereits zitierte Arbeit von Eriksson et al. aus dem Jahr 2013 bezieht sich auf eine vorherige Auswertung über einen Dreijahres-Zeitraum bis Anfang 2008 auf Basis von prävalenten schwedische RA-Diagnosen eine Rate von 62 %, die eine DMARD-Therapie erhalten hatten [Eriksson 2013, Neovius 2011]. Betrachtet man sich allerdings den Anteil auf Basis von 8.009 inzidenten schwedischen Patienten (strikte RA-Definition), die jemals ein DMARD erhalten haben, liegt dieser mit 89 % weit über dem prävalenten Anteil aus dem Dreijahres-Zeitraum [Eriksson 2013]. Der Anteil inzidenter Fälle entspricht nahezu dem in Zink et al. ausgewiesenem DMARD-Versorgungsgrad (88 %) der Frühfälle in der CAPEA-Studie im Jahr 2013 [Zink 2014].

Generell wäre anzunehmen, dass 100 % aller RA-Patienten auch jemals eine DMARD-Therapie erhalten. Betrachtet man allerdings die Angaben in den genannten Quellen ist zu erwarten, dass dies insgesamt zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen würde. Die in den Publikationen ausgewiesenen Anteile von 58,5–62 % sind allerdings aller Voraussicht nach nicht auf das mittelschwere bis schwere Krankheitsstadium übertragbar. Im vorliegenden Nutzendossier wird daher ein Anteil von 11–12 % an Patienten, die zum Beispiel aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine DMARD-Behandlung in Frage kommen, als plausibel erachtet. Folglich wird der Anteil der Patienten die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen nachfolgend als 89 % beziffert.

3) Anteil der Patienten aus 2), die auf eine Behandlung mit einem csDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Im Rahmen einer aktuellen Publikation zur Häufigkeit und Verteilung ungünstiger Prognosefaktoren bei Patienten mit RA [Albrecht 2017b], wurde anhand dreier epidemiologischer Kohorten aus Deutschland u. a. analysiert, wie viele Patienten auf vorherige DMARD unzureichend ansprechen und wie bei diesen Patienten die Häufigkeit der prognostisch ungünstigen Faktoren ist. Die Analyse des Anteils der Patienten, die auf eine Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprechen bzw. die dieses nicht vertragen haben (und deshalb die Therapie wechseln), wurde, wie bereits die prozentuale Verteilung der Schweregrade in der rheumatoiden Arthritis, auf Basis der Daten der „Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren“ bestimmt [Albrecht 2017a].

Aus der Kerndokumentation ergibt sich, dass von den 5.707 Patienten mit gesicherter RA-Diagnose des Jahres 2015 insgesamt 1.659 Patienten auf eine Behandlung mit einem csDMARD unzureichend angesprochen haben und daher die Therapie wechselten (1.479 Patienten, die nach dem ersten csDMARD auf ein zweites DMARD eingestellt wurden plus 180 der 347 aktuell nicht mit einem DMARD behandelten Patienten, die genau ein vorheriges csDMARD-Versagen aufwiesen). Daraus ergibt sich ein Anteil der Patienten, die auf eine Behandlung mit einem csDMARD unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen hatten von 29,07 % (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Berechnung des Anteils nach Therapieversagens unter Berücksichtigung der Patienten mit früherer Exposition aus der Kerndokumentation [Albrecht 2017b]

Therapiestatus	Anzahl an Patienten	Anteil in %
DMARD-naiv	298	5,22 %
Kein Wechsel (unter dem 1. csDMARD)	2.116	37,08 %
Unzureichendes Ansprechen auf 1 csDMARD	1.659 (1.479+180)	29,07 %
Unzureichendes Ansprechen auf > 1 csDMARD	834 (741+93)	14,61 %
Unzureichendes Ansprechen auf mind. 1 bDMARD	800 (1.467-741+74)	14,02 %
Gesamt (Patienten mit gesicherter RA-Diagnose aus dem Jahr 2015)	5.707	100 %
Abkürzungen: bDMARD = <i>Biological Disease-modifying anti-rheumatic drug</i> , csDMARD = <i>Conventional synthetic Disease-modifying anti-rheumatic drug</i> , RA = Rheumatoide Arthritis.		

Trifft man weiter die Annahme, dass die in der Publikation ausgewiesenen Patientencharakteristika aus der Kerndokumentation hinsichtlich des Schweregrades (siehe Tabelle 3-17) sich auch auf den Anteil an fehlenden Werten (in Bezug auf den Schweregrad – DAS28) übertragen lassen, lässt sich der Anteil an Patienten, die auf eine Behandlung mit einem csDMARD unzureichend angesprochen haben und daher die Therapie wechselten, auch für die mittelschweren und schweren Patienten ermitteln.

Tabelle 3-17: RA-Patienten gemäß aktuellem Therapiestatus und Schweregrad [Albrecht 2017b]

Therapiestatus	DAS28 < 3,2 (%)	DAS28 3,2–5,1 (%)	DAS28 > 5,1 (%)
DMARD-naiv	57,3 %	34,1 %	8,5 %
Unter 1. csDMARD	64,7 %	30,5 %	4,8 %
Unter 2. DMARD	58,4 %	36,6 %	5,1 %
Unter ≥3 DMARD	47,0 %	42,5 %	10,5 %
Kein DMARD, frühere Exposition	53,9 %	34,9 %	11,2 %
Abkürzungen: csDMARD = <i>Conventional synthetic Disease-modifying anti-rheumatic drug</i> , DAS = <i>Disease Activity Score</i>			

Demnach beträgt der Anteil der Patienten mit mittelschwerer und schwerer RA, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem ersten csDMARD angesprochen haben 28,82 % (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Berechnung des Anteils nach Therapieversagens für mittelschwere und schwere RA unter Berücksichtigung der Patienten mit früherer Exposition aus der Kerndokumentation [Albrecht 2017b]

Therapiestatus	Anzahl an Patienten – alle Schweregrade	Anzahl mittelschwerer/schwerer Patienten gemäß Schweregrad Verhältnis	Verteilung nach Therapiestatus in %
DMARD-naiv	298	127	5,23%
Kein Wechsel (unter dem 1. csDMARD)	2.116	747	30,76%
Unzureichendes Ansprechen auf 1 csDMARD	1.659 (1.479+180)	700	28,83%
Unzureichendes Ansprechen auf > 1 csDMARD	834 (741+93)	436	17,95%
Unzureichendes Ansprechen auf mind. 1 bDMARD	800 (1.467-741+74)	419	17,25%
Gesamt (Patienten mit gesicherter RA-Diagnose aus dem Jahr 2015)	5.707	2.429	100,00%
Abkürzungen: bDMARD = <i>Biological Disease-modifying anti-rheumatic drug</i> , csDMARD = <i>Conventional synthetic Disease-modifying anti-rheumatic drug</i> , RA = Rheumatoide Arthritis.			

4) Anteil der Patienten aus 3), bei denen ungünstige Prognosefaktoren vorliegen (bzw. diese nicht vorliegen)

Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der *European League Against Rheumatism* (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassischen DMARDs [Smolen 2017]. Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren nach dem Versagen der ersten csDMARD Therapie zählen zur Population a), während Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren nach dem Versagen der ersten csDMARD Therapie zur Population b) gezählt werden.

Als ungünstige Prognosefaktoren werden dabei im G-BA Beschluss folgende Faktoren angegeben [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017]:

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

Da sich die Faktoren unter der Therapie verändern können, ist der Status bei Therapiewechsel entscheidend. Herangezogen wird zur Quantifizierung eine aktuelle Publikation zur Häufigkeit und Verteilung ungünstiger Prognosefaktoren bei Patienten mit RA anhand dreier epidemiologischer Kohorten aus Deutschland [Albrecht 2017b]. Diese Quelle wurde auch bereits im vorhergehenden Ableitungsschritt 3) verwendet. Die Häufigkeit des Vorliegens prognostisch ungünstiger Faktoren nach dem ersten csDMARD Versagen wurde in dieser Arbeit auf der Basis des Biologika-Registers RABBIT ermittelt [Albrecht 2017b]. Eine direkte Ermittlung auch des Anteils der RA-Patienten, die auf das erste csDMARD unzureichend ansprechen (Herleitungsschritt 3) zuvor) ebenfalls aus RABBIT, ist wegen der Kriterien für den Einschluss der Patienten in diese Kohorte (Einschluss nach vorherigem Versagen auf mindestens einem csDMARD, siehe z. B. [Gerhold 2015]) methodisch nicht möglich. Daher müssen beide Kohorten alternativ für diese beiden Ableitungsschritte 3) und 4) verwendet werden.

Es erfolgte dafür eine detaillierte Auszählung der Untergruppe der auswertbaren 7.336 Patienten aus RABBIT, die auf das erste csDMARD unzureichend angesprochen haben (das sind 2.127 Patienten [Albrecht 2017b]) hinsichtlich der Häufigkeit prognostisch ungünstiger Faktoren. Dabei war zunächst zu berücksichtigen, dass sich von den 235 der 2.127 Patienten nicht in der hier relevanten Indikation für Tofacitinib befanden, da sie lediglich eine leichte RA aufwiesen (definiert als DAS28 < 3,2 bei gleichzeitigem Fehlen von Gelenkerosionen). Damit ergeben sich als Nenner 1.892 hier relevante Patienten. Von diesen hatten 353 bei höchstens mäßiger Krankheitsaktivität ($\text{DAS28} \geq 3,2$ bis maximal 5,1) keine Gelenkerosion vorliegen und waren Rheuma-Antikörper negativ (siehe Tabelle 3-19). [Albrecht 2017b].

Tabelle 3-19: RA-Patienten nach dem ersten csDMARD-Versagen (RABBIT-Register)
[Albrecht 2017b]

Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA) / Rheumafaktor (RF)		DAS28	Anzahl an Patienten	% mit Gelenkerosionen	Anzahl an Patienten mit Gelenkerosionen
Wechsel auf csDMARD (n = 1.720)					
Negativ	691	< 3,2	103	5,6	6
		3,2–5,1	386	17,5	68
		> 5,1	166	16,0	27
Positiv	1.026	< 3,2	170	29,1	49
		3,2–5,1	504	29,1	147
		> 5,1	304	37,7	115
Wechsel auf bDMARD (n = 407)					
Negativ	92	< 3,2	8	25,0	2
		3,2–5,1	50	29,2	15
		> 5,1	33	43,8	14
Positiv	312	< 3,2	26	57,7	15
		3,2–5,1	116	48,2	56
		> 5,1	165	47,8	79
Fehlend	6		90	129,0	
Gesamt	2.127				
Abkürzung: DAS = Disease Activity Score.					

$(103 - 6) + (170 - 49) + (8 - 2) + (26 - 15) = 235$ **Patienten mit leichter RA**

$2.127 - 235 = 1.892$ **Patienten mit mittelschwerer und schwerer RA**

$(386 - 68) + (50 - 15) = 353$ **Patienten ohne ungünstigen Prognosefaktoren mit höchstens mäßigem Schweregrad**

$1.892 - 353 = 1.538$ **Patienten mit mittelschwerer und schwerer RA und ungünstigen Prognosefaktoren**

$(1.539 : 1.892) * 100 \% = 81,34 \%$ **Anteil der Patienten mit mittelschwerer und schwerer RA und ungünstigen Prognosefaktoren**

Damit ergibt sich ein Anteil von 353/1.892 Patienten (18,66 %) ohne ungünstige Prognosefaktoren und (komplementär) von 81,34 % für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren.

5) Anteil der Patienten aus 2), die auf vorhergehende Behandlung mit mehr als einem csDMARD unzureichend angesprochen haben

Im Rahmen einer aktuellen Publikation zur Häufigkeit und Verteilung ungünstiger Prognosefaktoren bei Patienten mit RA [Albrecht 2017b], wurde anhand dreier epidemiologischer Kohorten aus Deutschland u. a. analysiert, wie viele Patienten auf vorherige DMARD unzureichend ansprechen und wie bei diesen Patienten die Häufigkeit der prognostisch ungünstigen Faktoren ist. Die Analyse des Anteils der Patienten, die mindestens auf das zweite csDMARD unzureichend ansprechen bzw. die dieses nicht vertragen haben (d. h. diese Patienten haben auf zwei oder mehr als zwei csDMARD unzureichend angesprochen, wobei sie aber jeweils noch kein bDMARD erhalten hatten), wurde auf Basis der Daten der „Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren“ bestimmt, da diese repräsentative Kohorte mit jährlich etwa 17.000 konsekutiven Patienten mit gesicherter RA aus 15 Zentren [Albrecht 2017a] die beste methodische Voraussetzung für eine belastbare Aussage zu diesem Anteil ermöglicht.

Aus der Kerndokumentation ergibt sich, dass von den 5.707 Patienten mit gesicherter RA-Diagnose des Jahres 2015, insgesamt 1.467 Patienten sich bereits mindestens auf dem dritten DMARD befinden, also auf mindestens 2 vorhergegangene DMARD unzureichend angesprochen hatten und daher die Therapie wechselten, wovon 741 Patienten hier zu berücksichtigen sind, da sie noch kein bDMARD-Exposition hatten. Hinzuzuzählen sind 93 der 347 Patienten ohne derzeitige DMARD-Therapie, für die diese Therapiehistorie ebenfalls gilt, in der Summe also 834 Patienten. Daraus ergibt sich ein Anteil der Patienten, die auf mindestens dem zweiten csDMARD unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben von 14,61 % (ausgehend von $[(834 : 5.707) * 100]$; siehe Tabelle 3-16) bzw. einem Anteil von 17,95 % für das mittelschwere und schwere Krankheitsstadium (ausgehend von $[(436 : 2.429) * 100]$; siehe Tabelle 3-18).

Gemäß dieser Ableitung lässt sich auch der Anteil der Patienten ermitteln, die unzureichend auf mindestens ein bDMARD angesprochen haben: ohne Einschränkung nach Krankheitsschwere liegt der Anteil bei 14,02 % der RA Patienten (siehe Tabelle 3-16); bei Einschränkung auf Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA erhöht er sich auf 17,25 % (siehe Tabelle 3-18).

Zur Ableitung einer Untergrenze lässt sich der Anteil der Patienten, die unzureichend auf mindestens ein bDMARD angesprochen haben, alternativ auch mittels der Publikation von Zink et al. aus dem Jahr 2014 herleiten, aus welcher hervorgeht, dass sich aktuell 10 bis 12 % der RA-Patienten unter einer Therapie mit bDMARD befinden [Zink 2014]. Auch aus Analysen aus der CAPEA-Studie (*Course And Prognosis of Early Arthritis*), die zwischen 2010 und 2013 ca. 1.300 RA-Patienten eingeschlossen hatte [Albrecht 2015], ergibt sich ein Anteil von 12 % der RA-Patienten, die mit mindestens einem bDMARD behandelt werden [Albrecht 2016]. Es ist aber nicht geklärt, wie viele dieser Patienten unzureichend auf diese Therapiekategorie angesprochen haben. Legt man die beiden Publikationen der Autoren Baser et al. (2015) und Rubbert-Roth et al. (2009) zugrunde, so kann davon ausgegangen werden, dass

circa 30 % der Patienten aufgrund von Unwirksamkeit ihr Biologikum wechseln. [Baser 2015, Rubbert-Roth 2009].

6) Anteil der Patienten aus 4) und 5) ohne eine MTX-Unverträglichkeit

Das Anwendungsgebiet A umfasst gemäß G-BA Befristung ausschließlich das Patientenkollektiv, welches keine MTX-Unverträglichkeit aufweist und folglich für eine Kombinationstherapie mit MTX geeignet ist.

Auch wenn es zu Patienten mit MTX-Unverträglichkeit zahlreiche Angaben mit stark schwankenden Werten in der Literatur gibt, wird der Anteil der Patienten ohne MTX-Unverträglichkeit daraus abgeleitet. Es werden Raten der MTX-Unverträglichkeit von 11 % [Calasan 2013] bis hin zu 37 % berichtet [Aletaha 2003]. Eine Meta-Analyse mit 110 RCTs berichtet, dass 35 % der Patienten im Laufe von 5 Jahren wegen Unverträglichkeit die MTX-Behandlung beenden [Maetzel 2000]. Ein neuerer systematischer Review kommt auf der Basis von 6 prospektiven Beobachtungsstudien zu der Angabe eines Bereichs von 10 – 37 % für den Anteil der Patienten mit MTX-Unverträglichkeit [Salliot 2009]. Da die Verträglichkeit von MTX bei zusätzlicher Gabe von Folsäure verbessert sein kann, was die deutschen Leitlinien auch so empfehlen [Krüger 2012], kann davon ausgegangen werden, dass die Rate der MTX-Unverträglichkeit im deutschen Versorgungsalltag nicht so hoch ist, wie es den höchsten Angaben der zitierten Evidenz entsprechen würde. Aus einem Cochrane-Report geht hervor, dass sich der Anteil der Patienten, die MTX wegen Unverträglichkeit abbrechen bei Gabe von Folsäure auf ca. 15 % reduzieren lies (6 RCTs, siehe [Katchamart 2010, Schneider 2011]). Für eine realistische Annahme des Anteils der RA-Patienten, die eine MTX-Unverträglichkeit aufweisen wird der Wert 20 % angenommen und somit für die Herleitung der Patientenzahlen im Folgenden von 80 % ausgegangen.

7) Anteil Erwachsener in der Gesetzlichen Krankenversicherung

Die Anzahl der Patienten aus 7), die für den Bereich der GKV zu erwarten sind, ergibt sich aus dem Anteil der Patienten, die gesetzlich krankenversichert sind. Eine Kennzahl der gesetzlich krankenversicherten Erwachsenen in Deutschland ist nicht zugänglich, sondern nur die Gesamtzahl der gesetzlich krankenversicherten Personen inklusive der mitversicherten Angehörigen [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018]. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass der Anteil gesetzlich krankenversicherter Personen, die mindestens 18 Jahre alt sind, an der erwachsenen Bevölkerung identisch ist, wie der Anteil aller gesetzlich Krankenversicherter an der Gesamtbevölkerung. Letzterer kann aus der aktuellen Anzahl gesetzlich krankenversicherter Personen inkl. mitversicherter Angehöriger (71.405.000 Personen [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018]), geteilt durch die Anzahl der Personen der Gesamtbevölkerung (81.900.000 Personen – Vorausberechnung für 2018 [Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015]). Es ergibt sich ein Anteil von 87,19 % an allen (erwachsenen) Einwohnern Deutschlands, die gesetzlich krankenversichert sind.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung aller Rechenschritte zur Herleitung der Zielpopulation („bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist (ohne MTX-Unverträglichkeit)“) sowie der weiteren Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet

Schritt		Kenngröße	Anteil	Anzahl	Herleitung
<u>Schritt 1</u> Anzahl erwachsener Patienten mit mittelschwerer und schwerer RA in Deutschland	1.1	Anzahl Erwachsener in Deutschland		69,0 Mio.	
	1.2	RA-Prävalenz (ausgehend von 69,0 Mio. Erwachsenen)	0,8%	552.000	1.1 multipliziert mit 1.2
	1.3	Schweregrad: mittelschwere bis schwere RA	49,5% – 68,6%	273.240 – 378.672	1.2 multipliziert mit 1.3
<u>Schritt 2</u> Anteil der Patienten aus 1), die für eine Behandlung mit einem DMARD in Frage kommen	2		89%	243.184 – 337.018	1.3 multipliziert mit 2
<u>Schritt 3</u> Anteil der Patienten aus 2), die auf das erste csDMARD unzureichend angesprochen haben	3	Anteil der mittelschweren und schweren RA-Patienten, die auf ein csDMARD unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen hatten	28,82%	70.082 – 97.123	2 multipliziert mit 3
<u>Schritt 4</u> Anteil der Patienten aus 3), bei denen ungünstige Prognosefaktoren vorliegen (bzw. diese nicht vorliegen)	4.1	Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren bei Versagen auf 1 csDMARD	81,34%	57.006 – 79.003	4.1 multipliziert mit 3
	4.2	Kein Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren bei Versagen auf 1 csDMARD	18,66%	13.076-18.121	3 multipliziert mit 4.2
<u>Schritt 5</u> Anteil der Patienten aus 2), die auf vorhergehende Behandlung mit mehr als einem csDMARD unzureichend angesprochen haben	5.1	Anteil der mittelschweren und schweren RA-Patienten, die auf mindestens dem zweiten csDMARD unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben	17,95%	43.651 – 60.494	2 multipliziert mit 5.1
	5.2	Anteil der mittelschweren und schweren RA-Patienten, die auf mindestens ein bDMARD unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben	17,25%	41.949 – 58.135	2 multipliziert mit 5.2

Schritt		Kenngröße	Anteil	Anzahl	Herleitung
	5.3	Anteil der Patienten, die mit mindestens einem bDMARD behandelt werden	12 %	29.182 – 40.442	2 multipliziert mit 5.3
		Anteil der mittelschweren und schweren RA-Patienten, die auf mindestens ein bDMARD unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben	30 %	8.755 – 12.133	29.182 – 40.442 multipliziert mit 30 %
	5.4	Spanne der mittelschweren und schweren RA-Patienten, die auf mindestens ein bDMARD unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben		8.755 – 58.135	Untere Spanne aus 5.3 und obere Spanne aus 5.2
<u>Schritt 6</u> Anteil der Patienten aus 4.1. und 5.1), mit bzw. ohne eine MTX-Unverträglichkeit	6.1	Kein Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	80%	80.526 – 111.597	(4.1+5.1) multipliziert mit 6.1
	6.2	Vorliegen einer MTX-Unverträglichkeit	20%	20.131 – 27.899	(4.1+5.1) multipliziert mit 6.2
<u>Schritt 7</u> Anteil Erwachsener in der Gesetzlichen Krankenversicherung	7.1	GKV-Versicherte in Deutschland innerhalb der Patientenpopulation a)	87,19%	11.400 – 15.799	4.2 multipliziert mit 7
	7.2	GKV-Versicherte in Deutschland innerhalb der Patientenpopulation b1)	87,19%	17.552 – 24.324	6.2 multipliziert mit 7
	7.3	GKV-Versicherte in Deutschland innerhalb der Patientenpopulation b2) (bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist (ohne MTX-Unverträglichkeit))	87,19%	70.207 – 97.297	6.1 multipliziert mit 7
	7.4	GKV-Versicherte in Deutschland innerhalb der Patientenpopulation c)	87,19%	7.633 – 50.686	5.4 multipliziert mit 7
Abkürzungen: csDMARD = <i>Conventional synthetic Disease-modifying anti-rheumatic drug</i> , MTX = Methotrexat, RA = Rheumatoide Arthritis.					

Eine generelle Anmerkung zur Angabe der GKV-Patientenzahlen: Die Berechnung der GKV-Patientenzahlen im Berechnungsschritt 8) beruht auf der Multiplikation der noch nicht gerundeten Gesamtpatientenzahl aus den vorhergehenden Berechnungsschritten 1) bis 7) mit dem Anteil der GKV-Versicherten, wie hier hergeleitet. Dabei wurde der höheren Genauigkeit halber mit mehr Nachkommastellen gerechnet, als den vier hier angegeben. Die Rundung auf die nächst größere volle Patientenzahl erfolgte erst als letzter Berechnungsschritt. Die in diesem Abschnitt als Text wiedergegebenen Formeln führen deshalb zu sehr geringen Abweichungen von und auf die beschriebene Weise exakter berechneten GKV-Patientenzahlen, die hier angegeben sind. Die angegebenen GKV-Patientenzahlen stellen das verbindliche Ergebnis der im Detail angegebenen Herleitung dar und können so unabhängig verifiziert werden.

Ableitung der Patientenzahlen für das gesamte Anwendungsgebiet

Um den relativen Anteil der Patienten in der Zielpopulation innerhalb des Anwendungsgebietes ableiten zu können, ist eine Herleitung der Patientenzahlen in allen Patientenpopulationen des Anwendungsgebietes notwendig (siehe Tabelle 3-21).

Aus Schritt 4.2. und Schritt 7 ergibt sich die Patientenzahl in der Patientenpopulation a), welche den Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, entspricht. Bezogen auf die gesamte GKV-relevante Patientenpopulation in Deutschland macht diese einen Anteil zwischen 8,4–10,7 % aus.

Die Patientenzahlen der Population b) (b1 und b2), welche den bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, entsprechen, lassen sich aus den Schritten 4.1, 5, 6 und 7 herleiten. In Abhängigkeit von einer MTX-Unverträglichkeit (Population b1) MTX-Unverträglichkeit: Monotherapie; Population b2) keine MTX-Unverträglichkeit: Kombinationstherapie) wird entweder der Herleitungsschritt 6.1 bzw. der Rechenschritt 6.2 angewendet. Während die Patientenpopulation b1) lediglich einen Anteil von 12,9–16,4 % an der Gesamtpopulation ausmacht, liegt dieser Anteil bezogen auf die Patientenpopulation b2) mit 51,7–65,7 % deutlich höher.

Für die Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben ergibt sich die Patientenzahl aus Schritt 5.4 und 7. Der Anteil an der Gesamtpopulation beträgt 7,1–26,9 %.

Tabelle 3-21: Übersicht über die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Patientenpopulationen sowie dem Anteil bezogen auf die Gesamtpopulation

GKV-Versicherte in Deutschland in der jeweiligen Population	Untergrenze		Obergrenze	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
GKV-Versicherte in Deutschland – Population a): Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben.	11.400	10,7 %	15.799	8,4 %
GKV-Versicherte in Deutschland – Population b1) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist – Monotherapie	17.552	16,4 %	24.324	12,9 %
GKV-Versicherte in Deutschland – Population b2) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist – Kombinationstherapie	70.207	65,7 %	97.297	51,7 %
GKV-Versicherte in Deutschland – Population c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	7.633	7,1 %	50.686	26,9 %
Gesamt GKV-Versicherte Patienten	106.792		188.106	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tofacitinib – in Kombination mit MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Kein Zusatznutzen nachgewiesen	70.207 – 97.297

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-22 ergeben sich direkt aus der vorstehenden Ableitung der Patientenzahl im Abschnitt 3.2.4.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Im Vordergrund der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 stand die Suche nach validen Quellen mit aktuellem Bezug zum deutschen Versorgungskontext.

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1)

Die Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation basieren auf den aktuellen nationalen sowie internationalen Leitlinien und Angaben des Robert Koch-Instituts. Zur Beschreibung der Erkrankung wurde eine einfache Handsuche zur Identifizierung geeigneter Fachpublikationen durchgeführt.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

Die Beschreibung des therapeutischen Bedarfs stützt sich auf die identifizierten Leitlinien sowie aus einer einfachen Handsuche zu Fachpublikationen.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3)

Grundlage der Beschreibung der Epidemiologie waren die Daten des Robert Koch-Instituts aus verschiedenen Gesundheitsberichten. Zusätzlich wurden der BARMER GEK Arzneimittelreport aus dem Jahr 2016 sowie ergänzende epidemiologische Daten zum Thema rheumatoide Arthritis aus Erhebungen verschiedener Länder herangezogen.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen (Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5)

Zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde insbesondere auf die Daten der Kerndokumentation 2014 und 2015 sowie des RABBIT-Registers zurückgegriffen. Diese Daten wurden um relevante Quellen ergänzt, welche mittels einer strukturierten Suche identifiziert worden waren.

Weitere zentrale Quellen zur Ermittlung der Patienten in der Zielpopulation waren die Daten der Statistik KF18 Bund mit Stand vom Januar 2018 und Datenbasis 2016 sowie der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Alamanos, Y., Drosos, A. A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4(3): 130-6.
2. Albrecht, K., Callhoff, J., Edelmann, E., Schett, G., Schneider, M. et al. Klinische Remission bei rheumatoider Arthritis. *Z. Rheumatol* 2016; 75(1): 90 - 96.
3. Albrecht, K., Callhoff, J., Schneider, M., Zink, A. High variability in glucocorticoid starting doses in patients with rheumatoid arthritis: observational data from an early arthritis cohort. *Rheumatol Int* 2015; 35(8): 1377-84.
4. Albrecht, K., Huscher, D., Eidner, T., Kleinert, S., Spathling-Mestekemper, S. et al. Versorgung der rheumatoiden Arthritis 2014. Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation. *Z Rheumatol* 2017a; 76(1): 50-57.
5. Albrecht, K., Richter, A., Meissner, Y., Huscher, D., Baganz, L. et al. Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? - Eine Abschätzung anhand von drei epidemiologischen Kohorten. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017b; 76(5): 434-442.
6. Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2569-81.
7. Aletaha, D., Stamm, T., Kapral, T., Eberl, G., Grisar, J. et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(10): 944-51.
8. Alvarez-Lafuente, R., Fernandez-Gutierrez, B., de Miguel, S., Jover, J. A., Rollin, R. et al. Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(9): 1357-9.

9. Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3): 315-24.
10. Balandraud, N., Picard, C., Reviron, D., Landais, C., Toussirot, E. et al. HLA-DRB1 genotypes and the risk of developing anti citrullinated protein antibody (ACPA) positive rheumatoid arthritis. *PloS one* 2013; 8(5): e64108.
11. Barton, J. L. Patient preferences and satisfaction in the treatment of rheumatoid arthritis with biologic therapy. *Patient preference and adherence* 2009; 3: 335-44.
12. Baser, O., Ganguli, A., Roy, S., Xie, L., Cifaldi, M. Impact of Switching From an Initial Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Health Care Resource Utilization and Costs Among Patients With Rheumatoid Arthritis. *Clinical Therapeutics* 2015; 37(7): 1454-1465.
13. Bingham, C. O., 3rd The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *The Journal of rheumatology. Supplement* 2002; 65: 3-9.
14. Breedveld, F. C., Weisman, M. H., Kavanaugh, A. F., Cohen, S. B., Pavelka, K. et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 26-37.
15. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand Januar 2018 [online]. Stand: 01.2018. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf [Zugriff: 07.02.2018]. 2018.
16. Bykerk, V. Unmet needs in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology. Supplement* 2009; 82: 42-6.
17. Calasan, M. B., van den Bosch, O. F., Creemers, M. C., Custers, M., Heurkens, A. H. et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(6): R217.
18. Callahan, L. F., Pincus, T., Huston, J. W., 3rd, Brooks, R. H., Nance, E. P., Jr. et al. Measures of activity and damage in rheumatoid arthritis: depiction of changes and prediction of mortality over five years. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association* 1997; 10(6): 381-94.

19. Chizzolini, C., Dayer, J. M., Miossec, P. Cytokines in chronic rheumatic diseases: is everything lack of homeostatic balance? *Arthritis Res Ther* 2009; 11(5): 246.
20. Conrad, K., Roggenbuck, D., Reinhold, D., Dorner, T. Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2010; 9(6): 431-5.
21. Cross, M., Smith, E., Hoy, D., Carmona, L., Wolfe, F. et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(7): 1316-22.
22. Crowson, C. S., Matteson, E. L., Davis, J. M., 3rd, Gabriel, S. E. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(1): 71-7.
23. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh). Was ist eine Rheumatoide Arthritis? [online]. Stand: 2016. URL: <http://dgrh.de/rheumatoidearthrititis.html> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.
24. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh). Rheuma in Zahlen - Betroffene Menschen in Deutschland [online]. Stand: 2018. URL: <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html> [Zugriff: 03.01.2018]. 2018.
25. Dunky, A., Graninger, W., Herold, M., Smolen, J., Wanivenhaus, A. 3.2 Chronisch entzündliche Krankheitsbilder. *Praktische Rheumatologie*. Springer Vienna. 2012.
26. Emery, P., Breedveld, F. C., Hall, S., Durez, P., Chang, D. J. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372(9636): 375-82.
27. Eriksson, J. K., Neovius, M., Ernestam, S., Lindblad, S., Simard, J. F. et al. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(6): 870-8.
28. European Medicines Agency (EMA). EPAR: XELJANZ, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 17.07.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf [Zugriff: 20.01.2018]. 2017.

29. Frisell, T., Hellgren, K., Alfredsson, L., Raychaudhuri, S., Klareskog, L. et al. Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 183-9.
30. Gatenby, P., Lucas, R., Swaminathan, A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(2): 184-91.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-088 - Wirkstoff: Tofacitinib. 2016.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3091/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_BAnz.pdf [Zugriff: 22.11.2017]. 2017.
33. Gerhold, K., Richter, A., Schneider, M., Bergerhausen, H. J., Demary, W. et al. Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(10): 1858-66.
34. Ghoreschi, K., Laurence, A., O'Shea, J. J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological reviews* 2009; 228(1): 273-87.
35. Goekoop-Ruiterman, Y. P., de Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F., van Zeben, D., Kerstens, P. J. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2 Suppl): S126-35.
36. Gonzales, A. J., Bowman, J. W., Fici, G. J., Zhang, M., Mann, D. W. et al. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 2014; 37(4): 317-24.
37. Goodson, N. J., Wiles, N. J., Lunt, M., Barrett, E. M., Silman, A. J. et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8): 2010-9.
38. Gossec, L., Paternotte, S., Combe, B., Meyer, O., Dougados, M. Repeated anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor assessment is not necessary in early arthritis: results from the ESPOIR cohort. *The Journal of rheumatology* 2014; 41(1): 41-6.

39. Grandt, D., Schubert, I. BARMER GEK Arzneimittelreport 2016. Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit. 2.3.4 Arzneimitteltherapie der rheumatoiden Arthritis BARMER GEK-Versicherter im Jahr 2014 [online]. Stand: 2016. URL: <https://www.barmer.de/blob/36730/5d1b2964c4fe2dc9de815c357fda7dc8/data/pdf-arzneimittelreport-2016.pdf> [Zugriff: 20.12.2017]. 2016.
40. Gregersen, P. K., Silver, J., Winchester, R. J. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30(11): 1205-13.
41. Grigor, C., Capell, H., Stirling, A., McMahon, A. D., Lock, P. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9430): 263-9.
42. Hammer, M. Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis). 9. Auflage [online]. Stand: 2017. URL: https://www.rheumaliga.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/Mediencenter/Publikationen/Merkblaetter/1.2_Rheumatoide_Arthritis.pdf [Zugriff: 03.01.2018]. 2017.
43. Hense, S., Luque Ramos, A., Callhoff, J., Albrecht, K., Zink, A. et al. Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten. *Z Rheumatol* 2016; 75(8): 819-827.
44. Huscher, D., Mittendorf, T., von Hinuber, U., Kotter, I., Hoesle, G. et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(4): 738-45.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). V14-02 Abschlussbericht - Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis [online]. Stand: 16.03.2016. URL: https://www.iqwig.de/download/V14-02_Abschlussbericht_Version1-1_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-ein-DMP-Rheumatoide-Arthritis.pdf [Zugriff: 03.01.2018]. 2016.
46. Jiang, X., Frisell, T., Askling, J., Karlson, E. W., Klareskog, L. et al. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 2015; 67(2): 352-62.
47. Jones, J. E., Causey, C. P., Knuckley, B., Slack-Noyes, J. L., Thompson, P. R. Protein arginine deiminase 4 (PAD4): Current understanding and future therapeutic potential. *Current opinion in drug discovery & development* 2009; 12(5): 616-27.

48. Karonitsch, T. Rheumatoide Arthritis (RA). Wien Klin Wochenschr 2016: 1-10.
49. Katchamart, W., Trudeau, J., Phumethum, V., Bombardier, C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2010(4): CD008495.
50. Klareskog, L., Stolt, P., Lundberg, K., Kallberg, H., Bengtsson, C. et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis Rheum 2006; 54(1): 38-46.
51. Krüger, K., Wollenhaupt, J., Albrecht, K., Alten, R., Backhaus, M. et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012 - Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. Z Rheumatol 2012; 71: 592–603.
52. Lee, D. M., Weinblatt, M. E. Rheumatoid arthritis. Lancet 2001; 358(9285): 903-11.
53. Listing, J., Strangfeld, A., Rau, R., Kekow, J., Gromnica-Ihle, E. et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low--results from RABBIT, the German biologics register. Arthritis Res Ther 2006; 8(3): R66.
54. MacGregor, A. J., Snieder, H., Rigby, A. S., Koskenvuo, M., Kaprio, J. et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum 2000; 43(1): 30-7.
55. Maetzel, A., Wong, A., Strand, V., Tugwell, P., Wells, G. et al. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(9): 975-81.
56. McDonagh, J. E., Dunn, A., Ollier, W. E., Walker, D. J. Compound heterozygosity for the shared epitope and the risk and severity of rheumatoid arthritis in extended pedigrees. British journal of rheumatology 1997; 36(3): 322-7.
57. McInnes, I. B., Liew, F. Y. Cytokine networks—towards new therapies for rheumatoid arthritis. Nature clinical practice. Rheumatology 2005; 1(1): 31-9.
58. McInnes, I. B., Schett, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nature reviews. Immunology 2007; 7(6): 429-42.

59. McInnes, I. B., Schett, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. The New England journal of medicine 2011; 365(23): 2205-19.
60. McMichael, A. J., Sasazuki, T., McDevitt, H. O., Payne, R. O. Increased frequency of HLA-Cw3 and HLA-Dw4 in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1977; 20(5): 1037-42.
61. Meyer, D. M., Jesson, M. I., Li, X., Elrick, M. M., Funckes-Shippy, C. L. et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. Journal of inflammation (London, England) 2010; 7: 41.
62. Mierau, M., Schoels, M., Gonda, G., Fuchs, J., Aletaha, D. et al. Assessing remission in clinical practice. Rheumatology (Oxford) 2007; 46(6): 975-9.
63. Millar, K., Lloyd, S. M., McLean, J. S., Batty, G. D., Burns, H. et al. Personality, socioeconomic status and inflammation: cross-sectional, population-based study. PloS one 2013; 8(3): e58256.
64. Murray, P. J. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) 2007; 178(5): 2623-9.
65. Neovius, M., Simard, J. F., Askling, J., group, A. s. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. Ann Rheum Dis 2011; 70(4): 624-9.
66. Newton, J. L., Harney, S. M., Wordsworth, B. P., Brown, M. A. A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. Genes and immunity 2004; 5(3): 151-7.
67. O'Sullivan, L. A., Liongue, C., Lewis, R. S., Stephenson, S. E., Ward, A. C. Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. Molecular immunology 2007; 44(10): 2497-506.
68. Pavelka, K., Jarosova, K., Suchy, D., Senolt, L., Chroust, K. et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. Ann Rheum Dis 2009; 68(8): 1285-9.
69. Perricone, C., Ceccarelli, F., Valesini, G. An overview on the genetic of rheumatoid arthritis: a never-ending story. Autoimmun Rev 2011; 10(10): 599-608.

70. Pfizer Inc. INVESTIGATOR'S BROCHURE: Tofacitinib - Stand September 2017. 2017.
71. Rheumatoid Arthritis Working Group (RACGP). Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis [online]. Stand: 2009. URL: http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Musculoskeletal/racgp_ra_guideline.pdf [Zugriff: 03.01.2018]. 2009.
72. Robert Koch Institut (RKI). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". Kapitel "Arthritis" [online]. Stand: 2011. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 03.01.2018]. 2011.
73. Robert Koch Institut (RKI). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Kapitel "Arthritis" [online]. Stand: 2012. URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/remDCCtjOJxI/PDF/21TgKGZEOWNCY.pdf [Zugriff: 03.01.2018]. 2012.
74. Robert Koch Institut (RKI). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". Kapitel "Arthritis" [online]. Stand: 2014. URL: http://www.gbe-bund.de/pdf/GEDA_2012_Gesamtausgabe.pdf [Zugriff: 03.01.2018]. 2014.
75. Robert Koch Institut (RKI). Gesundheit in Deutschland, Kapitel 2 "Wie steht es um unsere Gesundheit", Abschnitt 2.6.4: Rheumatoide Arthritis [online]. Stand: 11.2015. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInD/tld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 07.02.2018]. 2015.
76. Rubbert-Roth, A., Finckh, A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Res Ther 2009; 11 Suppl 1: S1.
77. Salliot, C., van der Heijde, D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. Ann Rheum Dis 2009; 68(7): 1100-4.
78. Scher, J. U., Littman, D. R., Abramson, S. B. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2016; 68(1): 35-45.
79. Schneider, M. Rheumatoide Arthritis. Rheumatologie - Diagnostik - Klinik - Therapie. 6., vollständig überarbeitete Auflage edition. 2014: 134-58.

80. Schneider, M., Krüger, K. Rheumatoide Arthritis - Frühdiagnose und Krankheitskontrolle. Deutsches Ärzteblatt international 2013; 110(27-28): 477-84.

81. Schneider, M., Lelgemann, M., Abholz, H. H., Blumenroth, M., Flügge, C. et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 3., überarb. und erw. Aufl [online]. Stand: 08.2011. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Management_fruehe_rheumatoide_Arthritis_2011-abgelaufen.pdf [Zugriff: 03.01.2018]. 2011.

82. Schubert, I., Köster, I. Krankheitsereignis: Operationalisierung und Falldefinition. In: Swart, E., Ihle, P., Gothe, H., Matusiewicz, D., editors.: Routinedaten im Gesundheitswesen. 2. edition. 2014: 358-68.

83. Scott, D. L., Wolfe, F., Huizinga, T. W. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010; 376(9746): 1094-108.

84. Sidiropoulos, P., Bertsias, G., Kritikos, H. D., Kouroumali, H., Voudouris, K. et al. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. Ann Rheum Dis 2004; 63(2): 144-8.

85. Siegmeth, W., Eberl, G. Organmanifestationen und Komplikationen bei der chronischen Polyarthritis. Documenta Ciba-Geigy. Basel. 1976.

86. Silman, A. J., Pearson, J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis research 2002; 4 Suppl 3: S265-72.

87. Smolen, J. S., Aletaha, D., McInnes, I. B. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016a; 388(10055): 2023-2038.

88. Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Burmester, G. R., Bykerk, V., Dougados, M. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2016b; 75(1): 3-15.

89. Smolen, J. S., Landewe, R., Bijlsma, J., Burmester, G., Chatzidionysiou, K. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017; 76(6): 960-977.

90. Smolen, J. S., Steiner, G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. Nature reviews. Drug discovery 2003; 2(6): 473-88.

91. Soliman, M. M., Ashcroft, D. M., Watson, K. D., Lunt, M., Symmons, D. P. et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(4): 583-9.
92. St Clair, E. W., van der Heijde, D. M., Smolen, J. S., Maini, R. N., Bathon, J. M. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3432-43.
93. Stahl, E. A., Raychaudhuri, S., Remmers, E. F., Xie, G., Eyre, S. et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet* 2010; 42(6): 508-14.
94. Stastny, P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 1978; 298(16): 869-71.
95. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland, animierte Darstellung [online]. Stand: 2015. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2018&v=2&g> [Zugriff: 08.02.2018]. 2015.
96. Stolt, P., Bengtsson, C., Nordmark, B., Lindblad, S., Lundberg, I. et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(9): 835-41.
97. Sugiyama, D., Nishimura, K., Tamaki, K., Tsuji, G., Nakazawa, T. et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 70-81.
98. Suzuki, T., Ikari, K., Yano, K., Inoue, E., Toyama, Y. et al. PADI4 and HLA-DRB1 are genetic risks for radiographic progression in RA patients, independent of ACPA status: results from the IORRA cohort study. *PloS one* 2013; 8(4): e61045.
99. Symmons, D., Turner, G., Webb, R., Asten, P., Barrett, E. et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(7): 793-800.
100. van der Linden, M. P., Knevel, R., Huizinga, T. W., van der Helm-van Mil, A. H. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011; 63(1): 37-42.

101. van der Woude, D., Houwing-Duistermaat, J. J., Toes, R. E., Huizinga, T. W., Thomson, W. et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(4): 916-23.

102. van Vollenhoven, R. F., Brannemark, S., Klareskog, L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: improvements seen may be explained by a regression-like effect. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(4): 426-30.

103. Wagner, U., Kaltenhauser, S., Sauer, H., Arnold, S., Seidel, W. et al. HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(2): 341-51.

104. Walker, J. G., Smith, M. D. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2005; 32(9): 1650-3.

105. Wasmus, A., Kindel, P., Mattussek, S., Raspe, H. H. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989a; 79: 33-44.

106. Wasmus, A., Kindel, P., Raspe, H. H. Epidemiologie der Behandlung bei an chronischer Polyarthritiden Erkrankten in Hannover. *Z Rheumatol* 1989b; 48(5): 236-42.

107. Westhoff, G., Schneider, M., Raspe, H., Zeidler, H., Runge, C. et al. Advance and unmet need of health care for patients with rheumatoid arthritis in the German population--results from the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(6): 650-7.

108. Wolfe, F., Michaud, K. Resistance of rheumatoid arthritis patients to changing therapy: discordance between disease activity and patients' treatment choices. *Arthritis Rheum* 2007; 56(7): 2135-42.

109. Yamamoto, K., Okada, Y., Suzuki, A., Kochi, Y. Genetic studies of rheumatoid arthritis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2015; 91(8): 410-22.

110. Yoo, R., Ayodele, L., van der Pluijm, W. Rheumatoid Arthritis. Stand: 12.2015. 2015.

111. Ziegler, S., Huscher, D., Karberg, K., Krause, A., Wassenberg, S. et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997-2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10): 1803-8.

112. Zink, A. Versorgungsforschung in der Rheumatologie. Aktueller Stand. *Z Rheumatol* 2014; 73(2): 115-22.

113. Zink, A., Albrecht, K. Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Zeitschrift für Rheumatologie* 2016; 75(4): 346-353.

114. Zink, A., Huscher, D., Schneider, M. Wie leitliniengerecht ist die rheumatologische Versorgung? Anspruch und Wirklichkeit. *Z Rheumatol* 2010a; 69(4): 318-26.

115. Zink, A., Minden, K., List, S. M. Heft 49. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen [online]. Stand: 05.2010. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rheumatische_erkr.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 03.01.2018]. 2010b.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Tofacitinib: 5 mg oral zweimal täglich als Tablette	Tofacitinib: 365	Tofacitinib: 1
		MTX: Initialdosis: 7,5 mg einmal wöchentlich oral als Tablette Erhaltungsdosis: Je nach Krankheitsaktivität kann bei guter Verträglichkeit die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg gesteigert werden. Eine Wochendosis von 20 mg soll nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte – soweit möglich – die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis.	MTX: 52	MTX: 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abatacept+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Abatacept: Aufsättigungsdosis: 750 mg als intravenöse Injektion Erhaltungsdosis: Am 1. Tag nach der Aufsättigungsdosis und sodann wöchentlich 125 mg Einzeldosis als subkutane Injektion	Abatacept: 52	Abatacept: 1
		MTX: s. Tofacitinib+MTX	MTX: 52	MTX: 1
Adalimumab+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Adalimumab: 40 mg Einzeldosis alle zwei Wochen als subkutane Injektion	Adalimumab: 26	Adalimumab: 1
		MTX: s. Tofacitinib+MTX	MTX: 52	MTX: 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Certolizumab Pegol+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Certolizumab Pegol: Initialdosis: 400 mg (verabreicht in 2 subkutanen Injektionen zu je 200 mg) in Woche 0, 2 und 4 Erhaltungsdosis: 200 mg Einzeldosis alle zwei Wochen	Certolizumab Pegol: 26	Certolizumab Pegol: 1
		MTX: s. Tofacitinib+MTX	MTX: 52	MTX: 1
Etanercept+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Etanercept: 50 mg Einzeldosis einmal pro Woche als subkutane Injektion	Etanercept: 52	Etanercept: 1
		MTX: s. Tofacitinib+MTX	MTX: 52	MTX: 1
Golimumab+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Golimumab: 50 mg Einzeldosis einmal im Monat als subkutane Injektion	Golimumab: 12	Golimumab: 1
		MTX: s. Tofacitinib+MTX	MTX: 52	MTX: 1
Tocilizumab+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Tocilizumab: 162 mg als Einzeldosis einmal pro Woche als subkutane Injektion	Tocilizumab: 52	Tocilizumab: 1
		MTX: s. Tofacitinib+MTX	MTX: 52	MTX: 1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				
Abkürzungen: bDMARD = Biological DMARD; MTX = Methotrexat.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Tabelle 3-23 sind neben dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib (bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist) gemäß der Niederschrift der G-BA-Beratung bzw. des G-BA Beschlusses vom 19.10.2017 die vom

G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVTen) Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab jeweils in Kombination mit Methotrexat (MTX) aufgeführt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b].

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden gemäß der Fachinformationen von Xeljanz® (Tofacitinib) [Pfizer Pharma GmbH 2017], Orencia® (Abatacept) [Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2017a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2017b], Humira® (Adalimumab) [AbbVie Ltd. 2017], Cimzia® (Certolizumab Pegol) [UCB Pharma S.A. 2017], Benepali® (Etanercept) [Samsung Bioepis UK Limited 2017], Simponi® (Golimumab) [Janssen Biologics B.V. 2017], RoActemra® (Tocilizumab) [Roche Registration Limited 2017] und Metex® (Methotrexat) [medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2014] unter Berücksichtigung des zugelassenen Anwendungsgebietes (mittelschwere bis schwere aktive RA) selektiert und zusammengestellt.

Für einen Großteil der zweckmäßigen Vergleichstherapien wird in den Fachinformationen, bezogen auf die Behandlungsdauer, eine Zeitspanne angegeben, in der normalerweise ein Ansprechen auf das jeweilige Medikament erfolgt haben sollte [AbbVie Ltd. 2017, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2017a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2017b, Janssen Biologics B.V. 2017, UCB Pharma S.A. 2017]. Für drei Medikamente, inklusive Tofacitinib, wird keine Behandlungsdauer in der jeweiligen Fachinformation ([Pfizer Pharma GmbH 2017, Roche Registration Limited 2017, Samsung Bioepis UK Limited 2017] angegeben bzw. wird die Entscheidung über die Behandlungsdauer dem behandelnden Arzt überlassen [medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2014].

Da in keiner der relevanten Fachinformationen eine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird hier und im Folgenden einheitlich davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer 1 Jahr beträgt. Diese Standardisierung der Behandlungsdauer auf 1 Jahr verbessert die Vergleichbarkeit der Therapiekosten und ermöglicht einen sachgerechten Vergleich der jährlichen Therapiekosten je behandeltem Patienten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-23). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tofacitinib+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Tofacitinib: 5 mg oral zwei Mal täglich als Tablette	Tofacitinib: 365
		MTX: Initialdosis: 7,5 mg einmal wöchentlich oral als Tablette Erhaltungsdosis: Je nach Krankheits-aktivität kann bei guter Verträglichkeit die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg gesteigert werden. Eine Wochendosis von 20 mg soll nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte – soweit möglich – die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten noch wirk-samen Erhaltungsdosis.	MTX: 52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Abatacept+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Abatacept: Aufsättigungsdosis: 750 mg als intravenöse Injektion Erhaltungsdosis: Am 1. Tag nach der Aufsättigungsdosis und sodann wöchentlich 125 mg Einzeldosis als subkutane Injektion	Abatacept: 1. Jahr: 53 Folgejahre: 52
		MTX: s. Tofacitinib+MTX	MTX: 52
Adalimumab+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Adalimumab: 40 mg Einzeldosis alle zwei Wochen als subkutane Injektion	Adalimumab: 26
		MTX: s. Tofacitinib+MTX	MTX: 52
Certolizumab Pegol+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Certolizumab Pegol: Initialdosis: 400 mg (verabreicht in 2 subkutanen Injektionen zu je 200 mg) in Woche 0, 2 und 4 Erhaltungsdosis: 200 mg Einzeldosis alle zwei Wochen	Certolizumab Pegol: 26
		MTX: s. Tofacitinib+MTX	MTX: 52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Etanercept+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Etanercept: 50 mg Einzeldosis einmal pro Woche als subkutane Injektion	Etanercept: 52
		MTX: s. Tofacitinib+MTX	MTX: 52
Golimumab+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Golimumab: 50 mg Einzeldosis einmal im Monat als subkutane Injektion	Golimumab: 12
		MTX: s. Tofacitinib+MTX	MTX: 52
Tocilizumab+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Tocilizumab: 162 mg als Einzeldosis einmal pro Woche als subkutane Injektion	Tocilizumab: 52
		MTX: s. Tofacitinib+MTX	MTX: 52
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			
Abkürzungen: bDMARD = Biological DMARD; MTX = Methotrexat.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Tofacitinib: 365	Tofacitinib: 5 mg (2 x täglich)	Tofacitinib: 365 DDD
		MTX: 52	MTX: 7,5 – 20 mg	MTX: 156 – 416 DDD
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abatacept+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Abatacept: 52 – 53	Abatacept: Aufsättigungsdosis: 750 mg Erhaltungsdosis: 125 mg	Abatacept: 1. Jahr: 269 DDD Folgejahre: 241 DDD
		MTX: 52	MTX: 7,5 – 20 mg	MTX: 156 – 416 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Adalimumab+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Adalimumab: 26	Adalimumab: 40 mg	Adalimumab: 359 DDD
		MTX: 52	MTX: 7,5 – 20 mg	MTX: 156 – 416 DDD
Certolizumab Pegol+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Certolizumab Pegol: 26	Certolizumab Pegol: Initialdosis: 400 mg Erhaltungsdosis: 200 mg	Certolizumab Pegol: 1. Jahr: 414 DDD Folgejahre: 371 DDD
		MTX: 52	MTX: 7,5 – 20 mg	MTX: 156 – 416 DDD
Etanercept+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Etanercept: 52	Etanercept: 50 mg	Etanercept: 371 DDD
		MTX: 52	MTX: 7,5 – 20 mg	MTX: 156 – 416 DDD
Golimumab+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Golimumab: 12	Golimumab: 50 mg	Golimumab: 361 DDD
		MTX: 52	MTX: 7,5 – 20 mg	MTX: 156 – 416 DDD
Tocilizumab+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Tocilizumab: 52	Tocilizumab: 162 mg	Tocilizumab: 421 DDD
		MTX: 52	MTX: 7,5 – 20 mg	MTX: 156 – 416 DDD
Abkürzungen: bDMARD = Biological DMARD; DDD = Defined Daily Dose; MTX = Methotrexat.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Einschätzung des Verbrauchs

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde auf Basis der Angaben zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und der von der angenommenen jährlichen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient pro Jahr eingeschätzt. Die Festlegung der definierten Tagesdosis (*defined daily dose*, DDD) für die betrachteten Arzneimittel wurde der amtlichen ATC/DDD Klassifikation entnommen [Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) 2017]. Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelpreise je Behandlungstag.

Tofacitinib (als Kombinationstherapie)

Gemäß Fachinformation von Tofacitinib beträgt die Dosierungsempfehlung pro Tofacitinib-Gabe 10 mg [Pfizer Pharma GmbH 2017].

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient = 365 Tage * 10 mg Tagesdosis (2 Tabletten à 5 mg pro Tag) = 3.650 mg (730 Tabletten à 5 mg) pro Jahr.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 10 mg) ergibt: 3.650 mg pro Jahr / 10 mg = 365 DDD.

MTX (als Kombinationstherapie)

Die Dosierungsempfehlung für MTX als Kombinationspartner für Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab beträgt pro Gabe 7,5 bis 20 mg [medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2014].

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: Tagesverbrauch von 7,5 – 20 mg * 52 Behandlungstage = 390 – 1.040 mg.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 2,5 mg) ergibt: 390 – 1.040 mg pro Jahr / 2,5 mg = 156 – 416 DDD.

Abatacept (als Kombinationstherapie)

Laut Fachinformation kann bei der Therapie mit Abatacept eine Aufsättigungsdosis von 750 mg als intravenöse Injektion gegeben werden. Die Dosisempfehlung für die Erhaltungstherapie lautet wöchentlich 125 mg als subkutane Injektion [Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2017a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2017b].

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient im 1. Jahr berechnet sich wie folgt:
Aufsättigungsdosis von 750 mg + Tagesverbrauch von 125 mg * 52 Behandlungstage = 7.250 mg.

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient in den Folgejahren berechnet sich wie folgt:
Tagesverbrauch von 125 mg * 52 Behandlungstage = 6.500 mg.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 27 mg) ergibt im 1. Jahr: 7.250 mg pro Jahr / 27 mg = 269 DDD (aufgerundeter Wert).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 27 mg) ergibt in den Folgejahren: 6.500 mg pro Jahr / 27 mg = 241 DDD (aufgerundeter Wert).

Adalimumab (als Kombinationstherapie)

Die Dosierungsempfehlung pro Adalimumab-Gabe beträgt 40 mg [AbbVie Ltd. 2017].

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: Tagesverbrauch von 40 mg * 26 Behandlungstage = 1.040 mg.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 2,9 mg) ergibt: 1.040 mg pro Jahr / 2,9 mg = 359 DDD (aufgerundeter Wert).

Certolizumab Pegol (als Kombinationstherapie)

Laut Fachinformation soll bei der Therapie mit Certolizumab Pegol mit einer Initialdosis von 400 mg (verabreicht in 2 subkutanen Injektionen zu je 200 mg) in den Wochen 0, 2 und 4 begonnen werden. Die Dosisempfehlung für die Erhaltungstherapie lautet alle zwei Wochen 200 mg als subkutane Injektion [UCB Pharma S.A. 2017].

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient im 1. Jahr berechnet sich wie folgt: Initialdosis: Tagesverbrauch von 400 mg * 3 Behandlungstage + Erhaltungsdosis: Tagesverbrauch von 200 mg * 23 Behandlungstage = 5.800 mg.

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient in den Folgejahren berechnet sich wie folgt: Tagesverbrauch von 200 mg * 26 Behandlungstage = 5.200 mg.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 14 mg) ergibt im 1. Jahr: 5.800 mg pro Jahr / 14 mg = 414 DDD (abgerundeter Wert).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 14 mg) ergibt in den Folgejahren: 5.200 mg pro Jahr / 14 mg = 371 DDD (aufgerundeter Wert).

Etanercept (als Kombinationstherapie)

Die Dosierungsempfehlung pro Etanercept-Gabe beträgt 50 mg [Samsung Bioepis UK Limited 2017].

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: Tagesverbrauch von 50 mg * 52 Behandlungstage = 2.600 mg.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 7 mg) ergibt: 2.600 mg pro Jahr / 7 mg = 371 DDD (abgerundeter Wert).

Golimumab (als Kombinationstherapie)

Die Dosierungsempfehlung pro Golimumab-Gabe beträgt 25 mg [Janssen Biologics B.V. 2017].

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: Tagesverbrauch von 50 mg * 12 Behandlungstage = 600 mg.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 1,66 mg) ergibt: 600 mg pro Jahr / 1,66 mg = 361 DDD (abgerundeter Wert).

Tocilizumab (als Kombinationstherapie)

Die Dosierungsempfehlung pro Tocilizumab-Gabe beträgt 162 mg [Roche Registration Limited 2017].

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: Tagesverbrauch von 162 mg * 52 Behandlungstage = 8.424 mg.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 20 mg) ergibt: $8.424 \text{ mg pro Jahr} / 20 \text{ mg} = 421 \text{ DDD}$ (abgerundeter Wert).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tofacitinib (XELJANZ®, Pfizer) Tabletten	PZN: 13577882 XELJANZ 5 mg: Packung mit 182 Tabletten à 5 mg AVP: 4.641,56 €	4.377,98 € (1,77 € ^a ; 261,81 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Methotrexat (Festbetragsgruppe: Methotrexat, Gruppe 1; Stufe 1) Tabletten	Methotrexat 7,5 mg: Packung mit 30 Tabletten à 7,5 mg AVP = Festbetrag: 33,42 €	29,88 € (1,77 € ^a ; 1,77 € ^c)
	Methotrexat 10 mg: Packung mit 30 Tabletten à 10 mg AVP = Festbetrag: 41,29 €	37,12 € (1,77 € ; 2,40 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Abatacept (Orencia®, Bristol-Myers Squibb) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 11095570 Orencia 125 mg s.c.: Packung mit 4 Injektionslösungen in einem Fertigpen à 125 mg AVP: 1.509,15 €	1.424,43 € (1,77 € ^a ; 82,95 € ^b)
	PZN: 11095587 Orencia 125 mg s.c.: Packung mit 12 Injektionslösungen in einem Fertigpen à 125 mg AVP: 4.414,53 €	4.163,92 € (1,77 € ^a ; 248,84 € ^b)
	PZN: 00896663 Orencia 250 mg i.v.: Packung mit 3 x Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 250 mg AVP: 1.671,12 €	1.577,19 € (1,77 € ^a ; 92,16 € ^b)
Adalimumab (Humira®, Abbvie) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 11515262 Humira 40 mg: Packung mit 2 Injektionslösungen in einem Fertigpen à 40 mg AVP: 1.878,68 €	1.772,89 € (1,77 € ^a ; 104,02 € ^b)
	PZN: 11515279 Humira 40 mg: Packung mit 6 Injektionslösungen in einem Fertigpen à 40 mg AVP: 5.231,36 €	4.934,10 € (1,77 € ^a ; 295,49 € ^b)
Certolizumab Pegol (Cimzia®, UCB) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 01751636 Cimzia 200 mg: Packung mit 2 Injektionslösungen in einer Fertigspritze à 200 mg AVP: 1.575,02 €	1.486,57 € (1,77 € ^a ; 86,68 € ^b)
	PZN: 01751978 Cimzia 200 mg: Packung mit 6 Injektionslösungen in einer Fertigspritze à 200 mg AVP: 4.610,45 €	4.348,65 € (1,77 € ^a ; 260,03 € ^b)
Etanercept (Benepali®, Biogen) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 11558030 Benepali 50 mg: Packung mit 4 Injektionslösungen in einer Fertigspritze à 50 mg AVP: 1.446,16 €	1.364,93 € (1,77 € ^a ; 79,46 € ^b)
	PZN: 11558047 Benepali 50 mg: Packung mit 12 Injektionslösungen in einer Fertigspritze à 50 mg AVP: 4.231,35 €	3.991,20 € (1,77 € ^a ; 238,38 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Golimumab (Simponi [®] , Janssen) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 03297905 Simponi 50 mg: Packung mit 3 Injektionslösungen in vorgefülltem Injektor à 50 mg AVP: 5.308,97 €	5.007,28 € (1,77 € ^a ; 299,92 € ^b)
Tocilizumab (RoActemra [®] , Roche) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 02597692 RoActemra 162 mg: Packung mit 4 Injektionslösungen in einer Fertigspritze à 162 mg AVP: 1.782,00 €	1.681,73 € (1,77 € ^a ; 98,50 € ^b)
	PZN: 10056757 RoActemra 162 mg: Packung mit 12 Injektionslösungen in einer Fertigspritze à 162 mg AVP: 5.231,36 €	4.934,10 € (1,77 € ^a ; 295,49 € ^b)
Abkürzungen: AVP = Apothekenverkaufspreis, bDMARD = <i>Biological</i> DMARD; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MTX = Methotrexat; PZN = Pharmazentralnummer, SGB = Sozialgesetzbuch. a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel) c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da die Verbräuche und somit auch die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien identisch sind für die Monotherapien und die Kombinationstherapien mit MTX werden die Kosten auch jeweils nur für jedes einzelne Medikament dargestellt. Die in Tabelle 3-26 dargestellten Wirkstärken und Packungen sind diejenigen, um die günstigsten Jahrestherapiekosten zu berechnen.

Die Angaben in Tabelle 3-26 stellen die Apothekenabgabepreise zu therapie- und patientengerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom Apothekenabgabepreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 SGB V
- Sofern zutreffend: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V

Tofacitinib

Der Apothekenabgabepreis von XELJANZ mit der preisgünstigeren therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 182 Tabletten und einer Wirkstärke von 5 mg pro Tablette beträgt 4.641,56 € (inkl. 19 % MwSt.) gemäß der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) [Lauer-Fischer 2018a]. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 € pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers (7 % des Herstellerabgabepreises) in Höhe von 261,81 € pro Packung.

Somit ergeben sich für eine Packung XELJANZ (182 Tabletten à 5 mg Tofacitinib) Kosten für die GKV in Höhe von 4.377,98 €.

MTX

Gemäß Liste der Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V des GKV-Spitzenverbandes (Preisstand 01.03.2018), liegt der Festbetrag für Methotrexat in einer Wirkstärke von 7,5 mg (30 Tabletten) bei 33,42 € (Festbetrag; inkl. 19 % MwSt.) [GKV-Spitzenverband 2018]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V 10 % des Herstellerabgabepreises [HAP = 17,74 € am Beispiel von Lantarel 7,5 mg – 30 Tabletten [Lauer-Fischer 2018b]]: 1,77 €) ergeben sich der GKV tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 29,88 € pro Packung.

Der Festbetrag für Methotrexat 10 mg (30 Tabletten) liegt gemäß Liste der Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V des GKV-Spitzenverbandes (Preisstand 01.03.2018) bei 41,29 € (Festbetrag; inkl. 19 % MwSt.) [GKV-Spitzenverband 2018]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V 10 % des Herstellerabgabepreises [HAP = 23,97 € am Beispiel von Lantarel 10 mg – 30 Tabletten [Lauer-Fischer 2018c]]: 2,40 €) ergeben sich der GKV tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 37,12 € pro Packung.

Abatacept

Der Apothekenabgabepreis für Orencia 125 mg mit 4 Fertigpens zur subkutanen Injektion pro Packung wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) entnommen [Lauer-Fischer 2018d]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.509,15 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel: 82,95 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 1.424,43 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Orencia 125 mg mit 12 Fertigpens zur subkutanen Injektion pro Packung wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) entnommen [Lauer-Fischer 2018e]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 4.414,53 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel: 248,84 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 4.163,92 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Orencia mit 3 mal 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung pro Packung wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) entnommen [Lauer-Fischer 2018f]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.671,12 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel: 92,16 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 1.577,19 € pro Packung.

Adalimumab

Der Apothekenabgabepreis für Humira 40 mg mit 2 Fertigpens zur subkutanen Injektion pro Packung wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) entnommen [Lauer-Fischer 2018g]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.878,68 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel: 104,02 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 1.772,89 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Humira 40 mg mit 6 Fertigpens zur subkutanen Injektion pro Packung wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) entnommen [Lauer-Fischer 2018h]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 5.231,36 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel: 295,49 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 4.934,10 € pro Packung.

Certolizumab Pegol

Der Apothekenabgabepreis für Cimzia 200 mg mit 2 Fertigspritzen zur subkutanen Injektion pro Packung wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) entnommen [Lauer-Fischer 2018i]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.575,02 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel: 86,68 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 1.486,57 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Cimzia 200 mg mit 6 Fertigspritzen zur subkutanen Injektion pro Packung wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) entnommen [Lauer-Fischer 2018j]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 4.610,45 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel: 260,03 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 4.348,65 € pro Packung.

Etanercept

Der Apothekenabgabepreis für Benepali 50 mg mit 4 Fertigspritzen zur subkutanen Injektion pro Packung wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) entnommen [Lauer-Fischer 2018k]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.446,16 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel: 79,46 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 1.364,93 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Benepali 50 mg mit 12 Fertigspritzen zur subkutanen Injektion pro Packung wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) entnommen [Lauer-Fischer 2018l]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 4.231,35 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel: 238,38 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 3.991,20 € pro Packung.

Golimumab

Der Apothekenabgabepreis für Simponi 50 mg mit 3 vorgefüllten Injektoren pro Packung wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) entnommen [Lauer-Fischer 2018m]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 5.308,97 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel: 299,92 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 5.007,28 € pro Packung.

Tocilizumab

Der Apothekenabgabepreis für RoActemra 162 mg mit 4 Fertigspritzen zur subkutanen Injektion pro Packung wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) entnommen [Lauer-Fischer 2018n]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.782,00 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel: 98,50 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 1.681,73 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für RoActemra 162 mg mit 12 Fertigspritzen zur subkutanen Injektion pro Packung wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.03.2018, Online-Version) entnommen [Lauer-Fischer 2018o]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 5.231,36 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel: 295,49 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 4.934,10 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		HBV-DNA (GOP 32823) ^b	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abatacept+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		HBV-DNA (GOP 32823) ^b	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Adalimumab+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		HBV-DNA (GOP 32823) ^b	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
Certolizumab Pegol+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		HBV-DNA (GOP 32823) ^b	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Etanercept+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		HBV-DNA (GOP 32823) ^b	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
Golimumab+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		HBV-DNA (GOP 32823) ^b	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tocilizumab+ MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1 x vor der Therapie	1 (nur im 1. Jahr)
Abkürzungen: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; bDMARD = <i>Biological</i> DMARD; CFP-10 = 10-kDa <i>culture filtrate protein</i>, ESAT-6 = 6-kDa <i>early secretory antigenic target</i>; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; GOP = Gebührenordnungsposition; HBc = Hepatitis B-Core; HBs = Hepatitis B-Surface; HBV-DNA = Hepatitis B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; MTX = Methotrexat. a: Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv. b: Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und / oder Nukleinsäureanaloga möglich.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-27 sind alle zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, welche in direkter Verbindung mit der Verabreichung der Arzneimittel stehen, analog zu den Tragenden Gründen des G-BA zum Beschluss von Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 aufgeschlüsselt. Sonstige GKV-Leistungen fallen für keinen der relevanten Wirkstoffe an [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b].

Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept und Golimumab (als Kombinationstherapie)

Gemäß der Fachinformationen der Wirkstoffe Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept und Golimumab fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Testung auf eine HBV-Infektion an, im Speziellen auf die Testung des HBs-Antigen (GOP 32781), anti-HBs-Antikörper (GOP 32617), anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) und HBV-DNA (GOP 32823). Beachtet werden muss, dass bei Diagnose einer chronischen Hepatitis B laut der AWMF-Leitlinie eine serologische Diagnostik anhand eines Stufenschemas erfolgen soll [Cornberg 2011]. Weiterhin ist eine Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241) sowie eine Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (Bluttest, GOP 32670) notwendig. Alle Kosten – werden in Analogie zum G-BA Beschluss – als einmalige Kosten

im ersten Jahr betrachtet, auch wenn diese z. B. bei Testung auf latente bzw. aktive Tuberkulose regelhaft Kosten verursachen können. Dementsprechend werden diese Kosten in den Folgejahren nicht mehr einberechnet [AbbVie Ltd. 2017, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2017a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2017b, Janssen Biologics B.V. 2017, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2018, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2014, Pfizer Pharma GmbH 2017, Samsung Bioepis UK Limited 2017, UCB Pharma S.A. 2017].

Tocilizumab (als Kombinationstherapie)

Vor der ersten Anwendung von Tocilizumab sollen laut Fachinformation einmalig der Bluttest (GOP 32670) sowie die Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241) erfolgen. Eine Testung auf eine HBV-Infektion ist jedoch gemäß Fachinformation nicht vorgesehen [Kassenärztliche Bundesvereinigung 2018, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2014, Roche Registration Limited 2017].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-27 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<u>Testung auf HBV-Infektion:</u>	
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50
anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90
HBV-DNA (GOP 32823)	89,50
Summe:	106,40
Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	16,01
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00
Abkürzungen: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10 = 10-kDa culture filtrate protein, ESAT-6 = 6-kDa early secretory antigenic target; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; GOP = Gebührenordnungsposition; HBc = Hepatitis B-Core; HBs = Hepatitis B-Surface; HBV-DNA = Hepatitis B-Virus-Desoxyribonukleinsäure.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Identifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen [AbbVie Ltd. 2017, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2017a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2017b, Janssen Biologics B.V. 2017, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2014, Pfizer Pharma GmbH 2017, Roche Registration Limited 2017, Samsung Bioepis UK Limited 2017, UCB Pharma S.A. 2017]. Die Angaben zu den Kosten der jeweiligen Leistung wurde dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen [Kassenärztliche Bundesvereinigung 2018].

Geben Sie in Tabelle 3-29 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-27 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-28 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-15 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-22 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	<u>1. Jahr:</u> 58,00 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 4.072.006 – 5.643.226 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	<u>1. Jahr:</u> 16,01 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 1.124.014 – 1.557.725 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Testung auf HBV-Infektion (GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614 und GOP 32823)	<u>1. Jahr:</u> 106,40 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 7.470.025 – 10.352.401 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Gesamt:	<u>1. Jahr:</u> 180,41 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 12.666.045 – 17.553.352 <u>Folgejahre:</u> Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten-Gruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abatacept+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	<u>1. Jahr:</u> 58,00 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 4.072.006 – 5.643.226 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	<u>1. Jahr:</u> 16,01 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 1.124.014 – 1.557.725 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Testung auf HBV-Infektion (GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614 und GOP 32823)	<u>1. Jahr:</u> 106,40 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 7.470.025 – 10.352.401 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Gesamt:	<u>1. Jahr:</u> 180,41 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 12.666.045 – 17.553.352 <u>Folgejahre:</u> Keine
Adalimumab+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	<u>1. Jahr:</u> 58,00 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 4.072.006 – 5.643.226 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	<u>1. Jahr:</u> 16,01 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 1.124.014 – 1.557.725 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Testung auf HBV-Infektion (GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614 und GOP 32823)	<u>1. Jahr:</u> 106,40 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 7.470.025 – 10.352.401 <u>Folgejahre:</u> Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten-Gruppe insgesamt in Euro
		Gesamt:	<u>1. Jahr:</u> 180,41 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 12.666.045 – 17.553.352 <u>Folgejahre:</u> Keine
Certolizumab Pegol+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	<u>1. Jahr:</u> 58,00 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 4.072.006 – 5.643.226 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	<u>1. Jahr:</u> 16,01 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 1.124.014 – 1.557.725 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Testung auf HBV-Infektion (GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614 und GOP 32823)	<u>1. Jahr:</u> 106,40 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 7.470.025 – 10.352.401 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Gesamt:	<u>1. Jahr:</u> 180,41 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 12.666.045 – 17.553.352 <u>Folgejahre:</u> Keine
Etanercept+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	<u>1. Jahr:</u> 58,00 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 4.072.006 – 5.643.226 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	<u>1. Jahr:</u> 16,01 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 1.124.014 – 1.557.725 <u>Folgejahre:</u> Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten-Gruppe insgesamt in Euro
		Testung auf HBV-Infektion (GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614 und GOP 32823)	<u>1. Jahr:</u> 106,40 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 7.470.025 – 10.352.401 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Gesamt:	<u>1. Jahr:</u> 180,41 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 12.666.045 – 17.553.352 <u>Folgejahre:</u> Keine
Golimumab+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	<u>1. Jahr:</u> 58,00 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 4.072.006 – 5.643.226 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	<u>1. Jahr:</u> 16,01 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 1.124.014 – 1.557.725 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Testung auf HBV-Infektion (GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614 und GOP 32823)	<u>1. Jahr:</u> 106,40 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 7.470.025 – 10.352.401 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Gesamt:	<u>1. Jahr:</u> 180,41 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 12.666.045 – 17.553.352 <u>Folgejahre:</u> Keine
Tocilizumab+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	<u>1. Jahr:</u> 58,00 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 4.072.006 – 5.643.226 <u>Folgejahre:</u> Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten- gruppe insgesamt in Euro
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	<u>1. Jahr:</u> 16,01 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 1.124.014 – 1.557.725 <u>Folgejahre:</u> Keine
		Gesamt:	<u>1. Jahr:</u> 74,01 <u>Folgejahre:</u> Keine	<u>1. Jahr:</u> 5.196.020 – 7.200.951 <u>Folgejahre:</u> Keine
Abkürzungen: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; bDMARD = <i>biological</i> DMARD; CFP-10 = 10-kDa <i>culture filtrate protein</i> , ESAT-6 = 6-kDa <i>early secretory antigenic target</i> ; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; GOP = Gebührenordnungsposition; MTX = Methotrexat.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-30 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-22) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tofacitinib+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	<u>1. Jahr:</u> 17.792,23 – 17.869,12 <u>Folgejahre:</u> 17.611,82 – 17.688,71	<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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Abatacept+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	<u>1. Jahr:</u> 19.889,50 – 19.966,39 <u>Folgejahre:</u> 18.131,90 – 18.208,79	<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
Adalimumab+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	<u>1. Jahr:</u> 21.741,49 – 21.818,38 <u>Folgejahre:</u> 21.561,08 – 21.637,97	<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
Certolizumab Pegol+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	<u>1. Jahr:</u> 21.975,45 – 22.052,34 <u>Folgejahre:</u> 18.932,96 – 19.009,85	<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
Etanercept+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige	<u>1. Jahr:</u> 17.561,93 –	<u>1. Jahr:</u> 1.232.970.559,92 –

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
	Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	17.638,82 <u>Folgejahre:</u> 17.381,52 – 17.458,41	1.716.204.529,00 <u>Folgejahre:</u> 1.220.304.515,05 – 1.698.651.177,23
Golimumab+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	<u>1. Jahr:</u> 20.261,32 – 20.338,21 <u>Folgejahre:</u> 20.080,91 – 20.157,80	<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
Tocilizumab+MTX	bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	<u>1. Jahr:</u> 21.543,93 – 21.620,82 <u>Folgejahre:</u> 21.469,92 – 21.546,81	<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 = <i>Biological</i> DMARD; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MTX = Methotrexat. a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahrestherapieverbrauch und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten werden zunächst die Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Tofacitinib+MTX*Tofacitinib*

Von Tofacitinib wird zweimal täglich eine Tablette à 5 mg eingenommen, eine Betrachtung auf Basis vollständiger Packungen zur Berechnung der Arzneimittelkosten führt zur Überschätzung der Jahrestherapiekosten von Tofacitinib, da wegen dem letzten Tag im Jahr mit einer 14. Packung gerechnet werden müsste (182 Tabletten pro Packung / 2 Tabletten pro Tag x 13 Packungen = 364 Tage) und es sich zudem bei der rheumatoiden Arthritis um eine chronische Erkrankung handelt. Deshalb eignet sich eine standardisierte Kostenerhebung auf Packungsebene für Tofacitinib nicht. Für die Darstellung der tatsächlich anfallenden Therapiekosten pro Patient pro Jahr wurde auf die Kosten pro Tablette à 5 mg Bezug genommen.

4.377,98 € pro Packung entspricht 24,05 € pro Tablette * 730 Tabletten im Jahr = 17.560,03 €

MTX

MTX wird einmal wöchentlich in einer Spanne von 7,5 mg bis 20 mg eingenommen.

Für die Untergrenze der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient werden dafür jeweils 52 Tabletten à 7,5 mg bei 52 Behandlungstagen pro Jahr benötigt. Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient errechnen sich wie folgt:

29,88 € pro Packung (30 Tabletten) entspricht 1,00 € pro Tablette * 52 Tabletten im Jahr = 51,79 €

Für die Obergrenze der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient werden jeweils 104 Tabletten à 10 mg bei 52 Behandlungstagen benötigt. Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient errechnen sich wie folgt:

37,12 € pro Packung (30 Tabletten) entspricht 1,24 € pro Tablette * 104 Tabletten im Jahr = 128,68 €

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für MTX betragen 51,79 € bis 128,68 €.

Tofacitinib+MTX

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für Tofacitinib+MTX betragen: 17.560,03 € + 51,79 € bis 128,68 € = 17.611,82 € bis 17.688,71 €.

Abatacept+MTX

Abatacept wird einmal wöchentlich als subkutane Injektion mit 125 mg selbst verabreicht, beginnend mit einer Aufsättigungsdosis von 750 mg vor dem ersten Tag der Erhaltungsdosis.

Für die Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für Abatacept pro Patient werden im 1. Jahr 1 Packung mit 3 Mal Pulver à 250 mg sowie 4 Packungen mit je 12 Fertigpens à 125 mg und 1 Packung mit 4 Fertigpens à 125 mg benötigt. Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient errechnen sich wie folgt: 1 Packung mit 3 Mal Pulver à 250 mg zu 1.577,19 € + 4 Packungen mit 12 Fertigpens à 125 mg zu je 4.163,92 € + 1 Packung mit 4 Fertigpens à 125 mg zu 1.424,43 € = 19.657,30 €. In den Folgejahren entfällt die Aufsättigungsdosis von 1 Mal 750 mg und die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient betragen 18.080,11 €.

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für Abatacept betragen im 1. Jahr 19.657,30 € und in den Folgejahren 18.080,11 €.

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient errechnen sich im 1. Jahr für Abatacept+MTX wie folgt: 19.657,30 € + 51,79 € bis 128,68 € = 19.709,09 € bis 19.785,98 €.

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient errechnen sich in den Folgejahren für Abatacept+MTX wie folgt: 18.080,11 € + 51,79 € bis 128,68 € = 18.131,90 € bis 18.208,79 €.

Adalimumab+MTX

Adalimumab wird alle 2 Wochen als subkutane Injektion mit 40 mg selbst verabreicht.

Für die Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient werden 4 Packungen mit je 6 Fertigpens à 40 mg sowie 1 Packung mit 2 Fertigpens à 40 mg benötigt. Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient errechnen sich wie folgt: 4 Packungen mit 6 Fertigpens à 40 mg zu je 4.934,10 € + 1 Packung mit 2 Fertigpens à 40 mg zu 1.772,89 € = 21.509,29 €.

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für Adalimumab+MTX errechnen sich wie folgt: 21.509,29 € + 51,79 € bis 128,68 € = 21.561,08 € bis 21.637,97 €.

Certolizumab Pegol+MTX

Certolizumab Pegol wird alle 2 Wochen als subkutane Injektion mit 200 mg selbst verabreicht. Als Initialdosis werden in den Wochen 0, 2 und 4 insgesamt 400 mg (2 Mal 200 mg) als subkutane Injektion selbst verabreicht.

Für die Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient werden im 1. Jahr 5 Packungen mit je 6 Fertigspritzen à 200 mg benötigt. Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient errechnen sich für das 1. Jahr wie folgt: 5 Packungen mit 6 Fertigspritzen à 200 mg zu je 4.348,65 € = 21.743,25 €.

In den Folgejahren werden 4 Packungen mit je 6 Fertigspritzen à 200 mg sowie 1 Packung mit 2 Fertigspritzen à 200 mg benötigt. Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient errechnen sich für die Folgejahre wie folgt: 4 Packungen mit je 6 Fertigspritzen à 200 mg zu je 4.348,65 € + 1 Packung mit 2 Fertigspritzen à 200 mg zu 1.486,57 € = 18.881,17 €.

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für Certolizumab Pegol betragen im 1. Jahr 21.743,65 € und in den Folgejahren 18.881,17 €.

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient im 1. Jahr für Certolizumab Pegol+MTX errechnen sich wie folgt: 21.743,65 € + 51,79 € bis 128,68 € = 21.795,04 € bis 21.871,93 €.

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient in den Folgejahren für Certolizumab Pegol+MTX errechnen sich wie folgt: 18.881,17 € + 51,79 € bis 128,68 € = 18.932,96 € bis 19.009,85 €.

Etanercept+MTX

Etanercept wird einmal wöchentlich als subkutane Injektion mit 50 mg selbst verabreicht.

Für die Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient werden 4 Packungen mit je 12 Fertigspritzen à 50 mg sowie 1 Packung mit je 4 Fertigspritzen à 50 mg benötigt. Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient errechnen sich wie folgt: 4 Packungen mit je 12 Fertigspritzen à 50 mg zu je 3.991,20 € + 1 Packung mit je 4 Fertigspritzen à 50 mg zu je 1.364,93 € = 17.329,73 €.

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für Etanercept+MTX errechnen sich wie folgt: 17.329,73 € + 51,79 € bis 128,68 € = 17.381,52 € bis 17.458,41 €.

Golimumab+MTX

Golimumab wird einmal im Monat als subkutane Injektion mit 50 mg selbst verabreicht.

Für die Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für Golimumab pro Patient werden 4 Packungen mit je 3 vorgefüllten Injektoren à 50 mg benötigt. Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient errechnen sich wie folgt: 4 Packungen mit je 3 vorgefüllten Injektoren à 50 mg zu je 5.007,28 € = 20.029,12 €.

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für Golimumab+MTX errechnen sich wie folgt: 20.029,12 € + 51,79 € bis 128,68 € = 20.080,91 € bis 20.157,80 €.

Tocilizumab+MTX

Tocilizumab wird einmal wöchentlich als subkutane Injektion mit 162 mg selbst verabreicht.

Für die Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient werden 4 Packungen mit je 12 Fertigspritzen à 162 mg sowie 1 Packung mit 4 Fertigspritzen à 162 mg benötigt. Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient errechnen sich wie folgt: 4 Packungen mit je 12 Fertigspritzen à 162 mg zu je 4.934,10 € + 1 Packungen mit 4 Fertigspritzen à 162 mg zu 1.681,73 € = 21.418,13 €.

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für Tocilizumab+MTX errechnen sich wie folgt: 21.418,13 € + 51,79 € bis 128,68 € = 21.469,92 € bis 21.546,81 €.

Jahrestherapiekosten

Wie in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet, liegt für die Zielpopulation „bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist“ eine Anzahl von 70.207 bis 97.297 GKV-Patienten vor.

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten setzen sich zusammen aus den jährlichen Arzneimittelkosten der jeweiligen Medikamente und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basierend auf den Fachinformationen. Letztere können aus Tabelle 3-29 entnommen werden.

Tofacitinib+MTX

Jahrestherapiekosten pro Patient im 1. Jahr = Arzneimittelkosten von 17.611,82 € bis 17.688,71 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 180,41 € = 17.792,23 € bis 17.869,12 € pro Patient pro Jahr.

Da in den Folgejahren keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, umfassen die Jahrestherapiekosten nur die Arzneimittelkosten in Höhe von 17.611,82 € bis 17.688,71 € pro Patient pro Jahr.

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.4 geschätzten Zielpopulation „bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist“ ergeben sich für die Therapie mit Tofacitinib+MTX im 1. Jahr insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.249.139.208,88 € bis 1.738.611.996,02 € (17.792,23 € bis 17.869,12 € * 70.207 bis 97.297 Patienten). In den Folgejahren fallen insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.236.473.164,01 € bis 1.721.058.644,25 € (17.611,82 € bis 17.688,71 € * 70.207 bis 97.297 Patienten) an.

Abatacept+MTX

Jahrestherapiekosten pro Patient im 1. Jahr = Arzneimittelkosten von 19.709,09 € bis 19.785,98 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 180,41 € = 19.889,50 € bis 19.966,39 € pro Patient pro Jahr.

Da in den Folgejahren keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen sowie die Aufsättigungsdosis entfällt, umfassen die Jahrestherapiekosten nur die Arzneimittelkosten in Höhe von 18.131,90 € bis 18.208,79 € pro Patient pro Jahr.

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.4 geschätzten Zielpopulation „bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist“ ergeben sich für die Therapie mit Abatacept im 1. Jahr insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von

1.396.382.266,91 € bis 1.942.670.107,29 € (19.889,50 € bis 19.966,39 € * 70.207 bis 97.297 Patienten). In den Folgejahren fallen insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.272.986.443,71 € bis 1.771.660.900,09 € (18.131,90 € bis 18.208,79 € * 70.207 bis 97.297 Patienten) an.

Adalimumab+MTX

Jahrestherapiekosten pro Patient im 1. Jahr = Arzneimittelkosten von 21.561,08 € bis 21.637,97 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 180,41 € = 21.741,49 € bis 21.818,38 € pro Patient pro Jahr.

Da in den Folgejahren keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, umfassen die Jahrestherapiekosten nur die Arzneimittelkosten in Höhe von 21.561,08 € bis 21.637,97 € pro Patient pro Jahr.

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.4 geschätzten Zielpopulation „bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist“ ergeben sich für die Therapie mit Adalimumab+MTX im 1. Jahr insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.526.404.928,84 € bis 2.122.863.178,32 € (21.741,49 € bis 21.818,38 € * 70.207 bis 97.297 Patienten). In den Folgejahren fallen insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.513.738.883,97 € bis 2.105.309.826,55 € (21.561,08 € bis 21.637,97 € * 70.207 bis 97.297 Patienten) an.

Certolizumab Pegol+MTX

Jahrestherapiekosten pro Patient im 1. Jahr = Arzneimittelkosten von 21.795,04 € bis 21.871,93 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 180,41 € = 21.975,45 € bis 22.052,34 € pro Patient pro Jahr.

Da in den Folgejahren keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen sowie die Initialdosis in Woche 0, 2 und 4 entfällt, umfassen die Jahrestherapiekosten nur die Arzneimittelkosten in Höhe von 18.932,96 € bis 19.009,85 € pro Patient pro Jahr.

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.4 geschätzten Zielpopulation „bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist“ ergeben sich für die Therapie mit Certolizumab Pegol+MTX im 1. Jahr insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.542.830.558,56 € bis 2.145.626.784,44 € (21.975,45 € bis 22.052,34 € * 70.207 bis 97.297 Patienten). In den Folgejahren fallen insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.329.226.463,13 € bis 1.849.601.634,91 € (18.932,96 € bis 19.009,85 € * 70.207 bis 97.297 Patienten) an.

Etanercept+MTX

Jahrestherapiekosten pro Patient im 1. Jahr = Arzneimittelkosten von 17.381,52 € bis 17.458,41 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 180,41 € = 17.561,93 € bis 17.638,82 € pro Patient pro Jahr.

Da in den Folgejahren keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, umfassen die Jahrestherapiekosten nur die Arzneimittelkosten in Höhe von 17.381,52 € bis 17.458,41 € pro Patient pro Jahr.

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.4 geschätzten Zielpopulation „bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist“ ergeben sich für die Therapie mit Etanercept+MTX im 1. Jahr insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.232.970.559,92 € bis 1.716.204.529,00 € (17.561,93 € bis 17.638,82 € * 70.207 bis 97.297 Patienten). In den Folgejahren fallen insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.220.304.515,05 € bis 1.698.651.177,23 € (17.381,52 € bis 17.458,41 € * 70.207 bis 97.297 Patienten) an.

Golimumab+MTX

Jahrestherapiekosten pro Patient im 1. Jahr = Arzneimittelkosten von 20.080,91 € bis 20.157,80 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 180,41 € = 20.261,32 € bis 20.338,21 € pro Patient pro Jahr.

Da in den Folgejahren keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, umfassen die Jahrestherapiekosten nur die Arzneimittelkosten in Höhe von 20.080,91 € bis 20.157,80 € pro Patient pro Jahr.

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.4 geschätzten Zielpopulation „bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist“ ergeben sich für die Therapie mit Golimumab im 1. Jahr insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.422.486.633,65 € bis 1.978.847.077,83 € (20.261,32 € bis 20.338,21 € * 70.207 bis 97.297 Patienten). In den Folgejahren fallen insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.409.820.588,78 € bis 1.961.293.726,06 € (20.080,91 € bis 20.157,80 € * 70.207 bis 97.297 Patienten) an.

Tocilizumab+MTX

Jahrestherapiekosten pro Patient im 1. Jahr = Arzneimittelkosten von 21.469,92 € bis 21.546,81 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 74,01 € = 21.543,93 € bis 21.620,82 € pro Patient pro Jahr.

Da in den Folgejahren keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, umfassen die Jahrestherapiekosten nur die Arzneimittelkosten in Höhe von 21.469,92 € bis 21.546,81 € pro Patient pro Jahr.

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.4 geschätzten Zielpopulation „bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist“ ergeben sich für die Therapie mit Etanercept+MTX im 1. Jahr insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.512.534.833,92 € bis 2.103.641.183,00 € (21.543,93 € bis 21.620,82 € * 70.207 bis 97.297 Patienten). In den Folgejahren fallen insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.507.338.813,85 € bis 2.096.440.232,03 € (21.469,92 € bis 21.546,81 € * 70.207 bis 97.297 Patienten) an.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der jährlich zu behandelnden GKV-Patienten mit Behandlungsindikation der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis wurde in Abschnitt 3.2.4 für die Kombinationstherapie mit MTX für die Zielpopulation „bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist“ auf 70.207 bis 97.297 Patienten geschätzt.

In Deutschland sind neben den klassischen csDMARDs, welche vorrangig als erste Therapieoption nach Diagnosestellung verabreicht werden, die bDMARDs eine etablierte Therapieoption nach Versagen der klassischen csDMARDs. Die Zulassung von Tofacitinib sieht ebenso einen Einsatz wie bei den bDMARDs erst nach Versagen einer Therapie mit einem klassischen csDMARD (MTX) vor. Ein Großteil der Patienten, die mit einem klassischen csDMARD behandelt werden, sind damit gut eingestellt und verbleiben häufig lange auf dieser Therapie. Mit Tofacitinib wird eine neue Klasse der JAK-Inhibitoren für Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem klassischen DMARD versagt haben oder für diese nicht geeignet sind, eingeführt, dennoch kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle in Frage kommenden Patienten in dieser Indikation mit Tofacitinib behandelt werden, da es in dieser Therapiesituation schon zahlreiche Behandlungsoptionen (siehe Festlegung der ZVT durch den G-BA) gibt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auf Basis der zuvor genannten Gründe und der Tatsache, dass erst kürzlich ein anderer JAK-Inhibitor mit Baricitinib durch die EMA zugelassen wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Jahrestherapiekosten für Tofacitinib in der vorliegenden Indikation deutlich geringer ausfallen als in Abschnitt 3.3.5 angegeben. Da jedoch ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, verzichtet Pfizer auf die Angabe eines solchen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden den Fachinformationen zu Xeljanz® (Tofacitinib) [Pfizer Pharma GmbH 2017], Orencia® (Abatacept) [Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2017a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2017b], Humira® (Adalimumab) [AbbVie Ltd. 2017], Cimzia® (Certolizumab Pegol) [UCB Pharma S.A. 2017], Benepali® (Etanercept) [Samsung Bioepis UK Limited 2017], Simponi® (Golimumab) [Janssen Biologics B.V. 2017], RoActemra® (Tocilizumab) [Roche Registration Limited 2017] und Metex® (Methotrexat) [medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2014] entnommen.

Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen [Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) 2017].

Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Taxe mit dem Informationsstand März 2018 [Lauer-Fischer 2018k, Lauer-Fischer 2018l, Lauer-Fischer 2018i, Lauer-Fischer 2018j, Lauer-Fischer 2018g, Lauer-Fischer 2018h, Lauer-Fischer 2018d, Lauer-Fischer 2018e, Lauer-Fischer 2018f, Lauer-Fischer 2018n, Lauer-Fischer 2018o, Lauer-Fischer 2018m, Lauer-Fischer 2018a] sowie aus der Liste der Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V des GKV-Spitzenverbandes mit dem Preisstand vom März 2018 [GKV-Spitzenverband 2018].

Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V (www.gesetze-im-internet.de/sgb_5).

Die EBM-Ziffern bzw. Gebührenordnungspositionen (GOP) und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [Kassenärztliche Bundesvereinigung 2018].

Die Angaben zu den epidemiologischen Kennzahlen stimmen mit denen aus Abschnitt 3.2 überein. Die Kriterien, nach denen die schließlich resultierenden Quellen ausgewählt wurden, sind in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 jeweils genannt und begründet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. AbbVie Ltd. Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. Stand: 09.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 21.12.2017]. 2017.

2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. ORENCIA® 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 21.12.2017]. 2017a.

3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. ORENCIA® 250 mg Pulver: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 21.12.2017]. 2017b.

4. Cornberg, M., Protzer, U., Petersen, J., Wedemeyer, H., Berg, T. et al. Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. Z Gastroenterol 2011; 49(07): 871-930.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3091/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_BAnz.pdf [Zugriff: 22.11.2017]. 2017a.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf [Zugriff: 22.11.2017]. 2017b.

7. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname [online]. Stand: 01.03.2018. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2018/maerz/03-01/festbetrage-20180301.pdf> [Zugriff: 12.03.2018]. 2018.

8. Janssen Biologics B.V. Simponi® 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 21.12.2017]. 2017.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2018 [online]. Stand: 06.03.2018. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2018.pdf [Zugriff: 12.03.2018]. 2018.
10. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu XELJANZ 5 mg Filmtabletten (182 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018a.
11. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu LANTAREL 7,5 Tabletten (30 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018b.
12. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu LANTAREL 10 Tabletten (30 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018c.
13. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (1x4 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018d.
14. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (3x4 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018e.
15. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ORENCIA 250 mg Plv.f.e.Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg (3x250 mg) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018f.
16. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu HUMIRA 40 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (2 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018g.
17. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu HUMIRA 40 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (6 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018h.
18. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu CIMZIA 200 mg Inj.-Lsg.i.e.Fertigspritze (1x2 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018i.

19. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu CIMZIA 200 mg Inj.-Lsg.i.e.Fertigspritze (3x2 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018j.
20. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu BENEPALI 50 mg Inj.-Lsg.i.e.Fertigspritze (4 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018k.
21. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu BENEPALI 50 mg Inj.-Lsg.i.e.Fertigspritze (12 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018l.
22. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu SIMPONI 50 mg Injektionslösung in vorgef.Injektor (3x1 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018m.
23. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ROACTEMRA 162 mg Injektionslösung i.e.Fertigspr. (4 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018n.
24. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ROACTEMRA 162 mg Injektionslösung i.e.Fertigspr. (12 St.) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 17.03.2018]. 2018o.
25. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. metex® 7,5 mg/10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 21.12.2017]. 2014.
26. Pfizer Pharma GmbH. XELJANZ® 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 12.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.02.2018]. 2017.
27. Roche Registration Limited. RoActemra® s.c: Fachinformation [online]. Stand: 09.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 21.12.2017]. 2017.
28. Samsung Bioepis UK Limited. Benepali® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Benepali® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 21.12.2017]. 2017.
29. UCB Pharma S.A. Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 21.12.2017]. 2017.

30. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018 [online]. Stand: 12.2017. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Zugriff: 28.12.2017]. 2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich ausschließlich auf die Fachinformation (FI) zu XELJANZ [Pfizer Pharma GmbH 2017a]. Im Folgenden wird auf die jeweiligen Abschnitte der Fachinformation verwiesen, der besseren Lesbarkeit wegen jedoch nicht jedes Mal das Zitat angegeben.

Anwendungsgebiete

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der FI).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Fachärzten, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügen, eingeleitet und überwacht werden.

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.

Tabelle 1: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

Niedrige absolute Lymphozytenzahl (<i>Absolute Lymphocyte Count</i> , ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der FI)	
Laborwert (Zellen/mm³)	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 (<i>Absolute Neutrophil Count</i> , ANC) (siehe Abschnitt 4.4 der FI)	
Laborwert (Zellen/mm³)	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

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, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der FI).

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)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kombination mit anderen RA-Therapien

Die Anwendung von XELJANZ bei RA-Patienten in Kombination mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs) wie Tumornekrosefaktor(TNF)-Antagonisten, Interleukin(IL)-1R-Antagonisten, IL-6R-Antagonisten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, selektiven Co-Stimulations-Modulatoren und starken Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclosporin und Tacrolimus wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines erhöhten Infektionsrisikos zu vermeiden.

Bei der Kombination von XELJANZ mit MTX treten Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Monotherapie mit XELJANZ.

Schwere Infektionen

Schwere und bisweilen tödliche Infektionen aufgrund bakterieller, mykobakterieller, invasiv-fungaler, viraler oder anderer opportunistischer Krankheitserreger wurden bei RA-Patienten berichtet, die XELJANZ erhielten. Das Risiko für opportunistische Infektionen ist in asiatischen Regionen höher (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Eine XELJANZ-Behandlung sollte nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich lokalisierter Infektionen, eingeleitet werden.

Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit XELJANZ abzuwägen bei Patienten

- mit wiederkehrenden Infektionen,
- mit einer schwerwiegenden oder einer opportunistischen Infektion in der Vorgeschichte,
- die in Gegenden mit endemischen Mykosen gelebt oder diese bereist haben,
- mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen anfällig machen.

Die Patienten sind während und nach der Behandlung mit XELJANZ engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen. Die Behandlung ist zu unterbrechen, wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion, einer opportunistischen Infektion oder zu einer Sepsis kommt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit XELJANZ eine Neuinfektion auftritt, müssen umgehend vollständigen diagnostischen Tests unterzogen werden, die für immungeschwächte Patienten geeignet sind. Außerdem ist eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen.

Da bei älteren Patienten und Diabetes-Patienten generell eine höhere Infektionsrate vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Das Infektionsrisiko steigt möglicherweise mit dem Schweregrad einer Lymphopenie. Daher sollten für die Beurteilung des individuellen Infektionsrisikos die Lymphozytenzahlen berücksichtigt werden. Die Kriterien für den Behandlungsabbruch und die Lymphopenie-Überwachung werden in Abschnitt 4.2 der FI erläutert.

Tuberkulose

Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit XELJANZ abzuwägen bei Patienten,

- die Tuberkulose ausgesetzt waren,
- die in Gegenden mit endemischer Tuberkulose gelebt oder diese bereist haben.

Die Patienten sind vor und während der Anwendung von XELJANZ nach geltenden Leitlinien auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion zu untersuchen und zu testen.

Patienten mit latenter Tuberkulose, die positiv getestet werden, sollten vor der Einnahme von XELJANZ mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden.

Bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte und bei denen eine adäquate Behandlung nicht bestätigt werden kann, und bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber bestehenden Risikofaktoren für eine Tuberkuloseinfektion, sollte vor der Einnahme von XELJANZ eine antituberkulöse Therapie erwogen werden. Es wird empfohlen, mit einem in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arzt Rücksprache zu halten, um im Einzelfall zu entscheiden, ob die Einleitung einer antituberkulösen Therapie für einen Patienten geeignet ist. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose zu überwachen. Dies gilt auch für Patienten, die vor Beginn der Therapie negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden.

Virusreaktivierung

In klinischen Studien mit XELJANZ sind eine Virusreaktivierung und Fälle einer Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes Zoster) aufgetreten. Bei Patienten, die mit XELJANZ behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes Zoster bei Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft sowie bei Patienten mit langjähriger RA, die zuvor mit zwei oder mehr biologischen DMARDs behandelt wurden, erhöht zu sein. Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) unter 1.000 Zellen/mm³ haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Herpes Zoster (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Die Wirkung von XELJANZ auf die Reaktivierung einer chronischen Virushepatitis ist nicht bekannt. Patienten, die positiv auf Hepatitis B oder C getestet wurden, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Vor Beginn der Therapie mit XELJANZ sollte eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden.

Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

Risiken und Nutzen der Behandlung mit XELJANZ sind vor der Einleitung der Therapie abzuwägen bei Patienten mit aktueller oder zurückliegender Malignität (ausgenommen ein erfolgreich behandelter, nicht-melanozytärer Hautkrebs [*non-melanoma skin cancer*, NMSC]) oder wenn überlegt wird, die Behandlung mit XELJANZ bei Patienten, die eine Malignität entwickeln, fortzusetzen. Es besteht die Möglichkeit, dass XELJANZ die Körperabwehr gegen Malignome beeinträchtigt.

Bei mit XELJANZ behandelten Patienten traten Lymphome auf. Patienten mit rheumatoider Arthritis, insbesondere solche mit hochaktivem Krankheitsverlauf, haben für die Entwicklung von Lymphomen möglicherweise ein höheres Risiko (bis zu einem Mehrfachen) als die Allgemeinbevölkerung. Die Wirkung von XELJANZ auf die Bildung von Lymphomen ist unklar.

Andere Malignome wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Lungenkrebs, Brustkrebs, Melanome, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Die Wirkung von XELJANZ auf die Entwicklung und den Verlauf von Malignomen ist nicht bekannt.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Bei Patienten, die mit XELJANZ behandelt wurden, wurde über Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs berichtet. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 4.8 der FI).

Interstitielle Lungenerkrankung

Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung in der Vorgeschichte, da sie für Infektionen anfälliger sein können. In klinischen Studien und in der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einige davon mit tödlichem Ausgang) bei mit XELJANZ behandelten Patienten berichtet, obwohl die Rolle der Januskinase(JAK)-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Asiatische RA-Patienten unterliegen bekanntermaßen einem höheren Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung, weshalb bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten ist.

Magen-Darm-Perforationen

In klinischen Studien wurden Fälle von Magen-Darm-Perforationen berichtet, obwohl die Rolle der JAK-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. XELJANZ ist bei Patienten mit potenziell erhöhtem Risiko von Magen-Darm-Perforationen mit Vorsicht anzuwenden (z. B. bei Patienten mit Divertikulitis in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide und/oder nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel anwenden). Bei erstmaligem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen abdomineller Komplikationen sind die Patienten unverzüglich zur Früherkennung einer Magen-Darm-Perforation zu untersuchen.

Kardiovaskuläres Risiko

RA-Patienten tragen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und sollten daher Risikofaktoren (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie) im Rahmen der üblichen Standardbetreuung kontrollieren lassen.

Leberenzyme

Die Behandlung mit XELJANZ ging bei einigen Patienten mit einer erhöhten Rate von Leberwerterhöhungen einher (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bei der Einleitung einer XELJANZ-Behandlung von Patienten mit erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ist Vorsicht geboten, besonders dann, wenn sie in Kombination mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. Methotrexat, eingeleitet wird. Nach Beginn der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und eine sofortige Abklärung von beobachteten Leberenzymanstiegen empfohlen, um mögliche Fälle einer arzneimittelbedingten Leberschädigung zu erkennen. Bei Verdacht einer arzneimittelbedingten Leberschädigung sollte die Einnahme von XELJANZ solange unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen worden ist.

Laborparameter

Lymphozyten

Die Behandlung mit XELJANZ war im Vergleich zu Placebo mit einer erhöhten Rate von Lymphozytopenien verbunden. Bei Lymphozytenzahlen unter 750 Zellen/mm^3 wurden vermehrt schwere Infektionen beobachtet. Bei Patienten mit einer bestätigten Lymphozytenzahl unter 750 Zellen/mm^3 sollte die Behandlung mit XELJANZ nicht eingeleitet oder fortgeführt werden. Die Lymphozyten sollten zu Beginn der Therapie und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen auf Basis der Lymphozytenzahlen siehe Abschnitt 4.2 der FI.

Neutrophile

Die Behandlung mit XELJANZ stand im Vergleich zu Placebo im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Neutropenie (weniger als $2.000 \text{ Zellen/mm}^3$). Bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter $1.000 \text{ Zellen/mm}^3$ sollte keine Behandlung mit XELJANZ eingeleitet werden. Die ANC sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund der ANC siehe Abschnitt 4.2 der FI.

Hämoglobin

Die Behandlung mit XELJANZ wurde mit einer Abnahme der Hämoglobinwerte in Verbindung gebracht. Es wird empfohlen, die XELJANZ-Behandlung bei Patienten mit einem Hb-Wert unter 9 g/dl nicht zu beginnen. Der Hämoglobinwert sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund des Hämoglobinwerts siehe Abschnitt 4.2 der FI.

Überwachung der Lipidwerte

Während der Behandlung mit XELJANZ kam es zu einem Anstieg der Blutfettwerte, wie z. B. des Gesamtcholesterins, des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (LDL) und des

Lipoprotein-Cholesterins hoher Dichte (HDL). Maximale Effekte waren im Allgemeinen innerhalb von 6 Wochen zu beobachten. 8 Wochen nach Beginn der XELJANZ-Therapie sollte eine Untersuchung der Blutfettwerte vorgenommen werden. Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden. Erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-Werte im Zusammenhang mit XELJANZ können mit einer Statin-Therapie auf die Werte vor der Behandlung gesenkt werden.

Impfungen

Vor Beginn der Therapie mit XELJANZ sollte der Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden. Es wird empfohlen, Lebendimpfstoffe nicht gleichzeitig mit XELJANZ anzuwenden. Bei der Entscheidung über die Anwendung von Lebendimpfstoffen vor Beginn der Therapie mit XELJANZ sollte der Grad der Immunkompetenz des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.

Eine prophylaktische Impfung gegen Herpes Zoster sollte gemäß den Impfempfehlungen in Betracht gezogen werden. Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr biologische DMARDs erhalten haben, sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wenn der Herpes-Zoster-Lebendimpfstoff gegeben wird, sollte er nur Patienten mit bekannter Vorgeschichte von Windpocken oder Patienten, die seropositiv auf das Varicella-Zoster-Virus (VZV) getestet wurden, verabreicht werden. Sollte die Vorgeschichte von Windpocken als zweifelhaft oder unzuverlässig erachtet werden, so wird empfohlen, auf Antikörper gegen VZV zu testen.

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte mindestens 2 Wochen, vorzugsweise aber 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit XELJANZ erfolgen, oder gemäß den aktuellen Impfempfehlungen zur Anwendung von immunmodulierenden Arzneimitteln. Bezüglich einer Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe auf Patienten unter XELJANZ liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist das Risiko von Nebenwirkungen im Allgemeinen erhöht, ebenso der Schweregrad. Bei der Behandlung von älteren Patienten ist Vorsicht geboten, siehe Abschnitt 4.8 der FI.

Lactose

XELJANZ enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik von XELJANZ durch andere Arzneimittel

Da Tofacitinib durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wahrscheinlich. Die XELJANZ-Exposition ist erhöht, wenn gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) angewendet werden oder wenn die gleichzeitige Anwendung mindestens eines Arzneimittels zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 (z. B. Fluconazol) führt (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin) verringert sich die XELJANZ-Exposition. CYP2C19-Inhibitoren alleine oder P-Glykoprotein beeinflussen die Pharmakokinetik von XELJANZ wahrscheinlich nur unwesentlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol (starker CYP3A4-Inhibitor), Fluconazol (mittelstarker CYP3A4- und starker CYP2C19-Inhibitor), Tacrolimus (schwacher CYP3A4-Inhibitor) und Ciclosporin (mittelstarker CYP3A4-Inhibitor) erhöhte sich die AUC von XELJANZ, während Rifampicin (ein starker CYP3A4-Induktor) die AUC erniedrigte. Die gleichzeitige Anwendung von XELJANZ und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) kann zu einem Verlust oder zu einer Verringerung des klinischen Ansprechens führen (siehe Abbildung 1 der FI). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren mit XELJANZ wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Fluconazol erhöhte den C_{max} -Wert von XELJANZ, während Tacrolimus, Ciclosporin und Rifampicin den C_{max} von XELJANZ senkten. Die gleichzeitige Anwendung von einmal wöchentlich 15–25 mg MTX hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von XELJANZ bei RA-Patienten (siehe Abbildung 1 auf Seite 4 der FI).

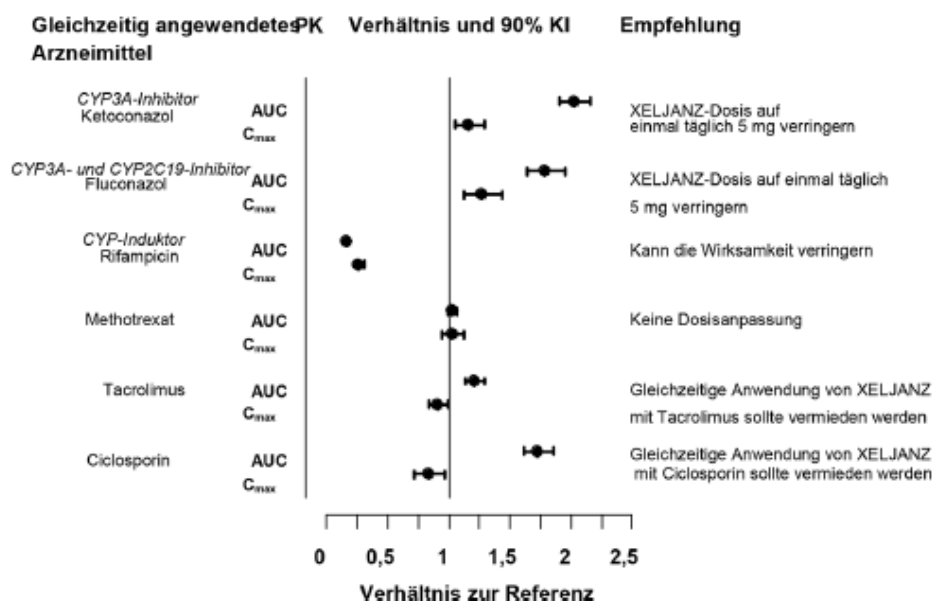


Abbildung 1. Auswirkung anderer Arzneimittel auf die PK von XELJANZ

Hinweis: Die Referenzgruppe steht für die Anwendung von XELJANZ allein

Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch XELJANZ

In-vitro-Studien zeigen für Tofacitinib bei Konzentrationen, die den gesamten bzw. freien *Steady-State*-C_{max}-Wert einer Dosis von zweimal täglich 5 mg bei RA-Patienten um das 160- bzw. 268-Fache übersteigen, keine signifikante Hemmung oder Induktion der Aktivität der wichtigsten arzneimittelmetabolisierenden CYPs beim Menschen (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4). Diese *in-vitro*-Ergebnisse wurden in einer Arzneimittel-Interaktionsstudie am Menschen bestätigt, in der bei gleichzeitiger Anwendung von XELJANZ keine Veränderung der Pharmakokinetik von Midazolam (einem hochsensiblen CYP3A4-Substrat) festgestellt wurde.

In-vitro-Studien zeigen für Tofacitinib bei Konzentrationen, die den gesamten bzw. freien *Steady-State*-C_{max}-Wert einer Dosis von zweimal täglich 5 mg bei RA-Patienten um das 535- bzw. 893-Fache übersteigen, keine signifikante Hemmung der Aktivität der wichtigsten arzneimittelmetabolisierenden Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferasen (UGTs [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7]).

In-vitro-Daten zeigen, dass XELJANZ in therapeutischen Konzentrationen ebenfalls nur ein geringes Potenzial zur Hemmung von Transportproteinen besitzt, wie z. B. *Multidrug-Resistance-Protein 1* (MDR1)-Transporter, organische Anionen-Transportpolypeptide (OATP1B1/1B3), organische Anionen (OAT1/3)-, organische Kationen (OCT2)- oder *Multidrug-Resistance-Related-Protein* (MRP2) Transporter.

Die gleichzeitige Anwendung von XELJANZ hatte bei gesunden weiblichen Probanden keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der oralen Empfängnisverhütungsmittel Levonorgestrel und Ethinylestradiol.

Bei gleichzeitiger Anwendung von XELJANZ mit einmal wöchentlich 15–25 mg MTX bei RA-Patienten verringerten sich die AUC und C_{max} von MTX um 10 % bzw. 13 %. Das Ausmaß der Verringerung der MTX-Exposition rechtfertigt keine Veränderungen der individuellen MTX-Dosierung.

Die gleichzeitige Anwendung von XELJANZ bei gesunden Probanden hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, was darauf schließen lässt, dass XELJANZ mit dem OCT2 nicht interferiert.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Tofacitinib bei schwangeren Frauen. Tofacitinib erwies sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, und es beeinträchtigte die Geburt und die peri-/postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von XELJANZ während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit XELJANZ und für mindestens 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob XELJANZ in die Muttermilch sezerniert wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Tofacitinib wurde in die Milch lactierender Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3 der FI). Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von XELJANZ während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

Fertilität

Es wurden keine formalen Studien zur möglichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tofacitinib beeinträchtigte bei Ratten die weibliche Fertilität, aber nicht die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

XELJANZ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Daten zur Sicherheit stammen aus 6 doppelblinden, kontrollierten Multicenter-Studien mit unterschiedlichen Studiendauern zwischen 6 und 24 Monaten (Studien I – VI, siehe Abschnitt 5.1 der FI). Insgesamt 6.194 Patienten (Phasen 1, 2, 3 und Langzeit-Erweiterungsstudien) wurden mit einer bestimmten XELJANZ-Dosis für die Dauer von im Mittel 3,13 Jahren behandelt. Die aufsummierte gesamte Arzneimittlexposition betrug 19.405,8 Patientenjahre, basierend auf bis zu 8 Jahren kontinuierlicher XELJANZ-Exposition.

Alle Patienten in diesen Studien litten an mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis. Die XELJANZ-Studienpopulation hatte ein mittleres Alter von 52,1 Jahren und 83,2 % waren Frauen.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Die häufigsten im Zusammenhang mit XELJANZ berichteten schweren Infektionen waren Pneumonie, Cellulitis, Herpes Zoster, Harnwegsinfekt, Divertikulitis und Appendizitis. Zu den im Zusammenhang mit XELJANZ berichteten opportunistischen Infektionen gehörten TB und andere mykobakterielle Infektionen, Infektionen mit Cryptococcus, Histoplasmosis, ösophageale Candidose, multidermatomaler Herpes Zoster, Cytomegalievirus, BK-Virus-Infektionen und Listeriose. Einige Patienten wiesen eine disseminierte statt einer lokalisierten Erkrankung auf. Andere, nicht in klinischen Studien berichtete schwere Infektionen können ebenfalls auftreten (z. B. Coccidioidomykose).

Die in kontrollierten klinischen Studien während der ersten 3 Monate am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Diarrhö, Übelkeit und Hypertonie (siehe Tabelle 4 auf Seite 5 der FI, Nebenwirkungen basierend auf alle Studiendauern).

Der Anteil der Patienten, die in den ersten 3 Monaten der doppelblinden, Placebo- oder MTX-kontrollierten Studien die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, betrug für die mit XELJANZ behandelten Patienten 3,8 %. Die häufigsten zu einem Therapieabbruch führenden Infektionen waren Herpes Zoster und Pneumonie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Auflistung der Nebenwirkungen nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien, die wie folgt festgelegt sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Pneumonie Influenza Herpes Zoster Harnwegsinfekt Sinusitis Bronchitis Pharyngitis	Sepsis Tuberkulose Pneumokokken-Pneumonie Bakterielle Pneumonie Divertikulitis Pyelonephritis Cellulitis Bakterielle Arthritis Herpes simplex Virale Gastroenteritis Virusinfektion	Tuberkulose des Zentralnervensystems Kryptokokken-Meningitis Urosepsis Disseminierte Tuberkulose Nekrotisierende Faszitis Bakteriämie Staphylokokken-Bakteriämie Pneumocystis jirovecii-Pneumonie Enzephalitis Atypische mykobakterielle Infektion Mycobacterium-avium - Komplex-Infektion Zytomegalovirus-Infektion
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Nicht-melanozytärer Hautkrebs	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie Anämie	Lymphopenie Neutropenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dyslipidämie Hyperlipidämie	Dehydrierung	
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopf-schmerzen	Parästhesie	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Husten	Verstopfte Nebenhöhlen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauch-schmerzen Erbrechen Diarrhö Übelkeit Gastritis Dyspepsie		

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebersteatose	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag	Erythem Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs und Knochenerkrankungen		Skelettmuskelschmerzen Arthralgie	Gelenkschwellung Tendinitis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie Peripheres Ödem Fatigue		
Untersuchungen		Erhöhte Leberenzymwerte Erhöhter Blutcholesterinspiegel Gewichtszunahme Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	Erhöhung der Transaminasen Anomaler Leberfunktions-test Erhöhter Gamma-Glutamyltransferasewert Erhöhter Blut-Kreatininspiegel Erhöhter Lipoprotein-Cholesterinwert niedriger Dichte	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Bänderdehnung Muskelzerrung	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allgemeine Infektionen

In den kontrollierten klinischen Phase 3-Studien mit zweimal täglich 5 mg (insgesamt 616 Patienten) und zweimal täglich 10 mg (insgesamt 642 Patienten) betrugen die Infektionsraten über 0 – 3 Monate in den XELJANZ-Monotherapie-Gruppen 16,2 % (100 Patienten) bzw. 17,9 % (115 Patienten) im Vergleich zu 18,9 % (23 Patienten) in der Placebogruppe (insgesamt 122 Patienten). In den kontrollierten klinischen Phase-3-Studien mit DMARD-Begleitmedikation mit zweimal täglich 5 mg (insgesamt 973 Patienten) und zweimal täglich 10 mg (insgesamt 969 Patienten) betrugen die Infektionsraten über 0 – 3 Monate in der Behandlungsgruppe XELJANZ plus DMARD 21,3 % (207 Patienten) bzw. 21,8 % (211 Patienten) im Vergleich zu 18,4 % (103 Patienten) in der Behandlungsgruppe DMARD plus Placebo (insgesamt 559 Patienten).

Die am häufigsten berichteten Infektionen waren Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis (3,7 % bzw. 3,2 %).

Die Gesamthäufigkeit von Infektionen unter XELJANZ in der Langzeit-Sicherheits-Population über alle Expositionen (insgesamt 4.867 Patienten) betrug 46,1 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre (43,8 bzw. 47,2 Patienten mit Ereignissen für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg). Für Patienten unter Monotherapie (insgesamt 1.750) betrugen die Häufigkeiten für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 48,9 bzw. 41,9 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Für Patienten unter DMARD-Begleittherapie (insgesamt 3.117) betrugen die Häufigkeiten für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 41,0 bzw. 50,3 Patientenereignisse pro 100 Patientenjahre.

Schwere Infektionen

In den kontrollierten klinischen Studien über 6 und 24 Monate betrug die Rate schwerer Infektionen in der Monotherapie-Gruppe mit zweimal täglich 5 mg XELJANZ 1,7 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. In der Monotherapie-Gruppe mit zweimal täglich 10 mg XELJANZ betrug die Inzidenzrate 1,6 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre, in der Placebo-Gruppe 0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre und in der MTX-Gruppe 1,9 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

In den Studien mit einer Dauer von 6, 12, oder 24 Monaten betrugen die Inzidenzraten schwerer Infektionen in den XELJANZ plus DMARD-Behandlungsgruppen mit zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 3,6 bzw. 3,4 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre im Vergleich zu 1,7 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre in der Placebo plus DMARD-Gruppe.

In der Langzeit-Sicherheits-Population über alle Expositionen betrug die Gesamthäufigkeit schwerer Infektionen unter XELJANZ 2,4 bzw. 3,0 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre für die XELJANZ-Gruppen mit zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg. Die häufigsten schweren Infektionen waren Pneumonie, Herpes Zoster, Harnwegsinfekt, Cellulitis, Gastroenteritis und Divertikulitis. Es wurden Fälle opportunistischer Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Schwere Infektionen bei älteren Patienten

Von den 4.271 Patienten, die an den Studien I – VI (siehe Abschnitt 5.1 der FI) teilnahmen, waren 608 RA-Patienten 65 Jahre oder älter, darunter 85 Patienten, die 75 Jahre und älter waren. Die Häufigkeit schwerer Infektionen unter den mit XELJANZ behandelten Patienten war in der Altersgruppe ab 65 Jahren höher als in der Altersgruppe unter 65 Jahren (4,8 bzw. 2,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Da bei älteren Patienten generell eine höhere Infektionsinzidenz vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Virusreaktivierung

In klinischen Studien mit XELJANZ war die Inzidenz von Herpes Zoster bei japanischen und koreanischen Patienten offenbar höher als in anderen Bevölkerungsgruppen. Ebenso verhält es sich bei Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr biologische DMARDs erhalten hatten. Bei Patienten mit einer ALC unter 1.000 Zellen/mm³ ist das Risiko für Herpes Zoster erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen

Lymphozyten

In den kontrollierten klinischen Studien kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengefasst, bei 0,3 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ALC unter 500 Zellen/mm³ und bei 1,9 % der Patienten zu Abnahmen der ALC auf einen Wert zwischen 500 und 750 Zellen/mm³.

In der Langzeit-Sicherheits-Population kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengefasst, bei 1,3 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ALC unter 500 Zellen/mm³ und bei 8,4 % der Patienten zu Abnahmen der ALC auf einen Wert zwischen 500 und 750 Zellen/mm³.

Bestätigte ALC-Werte unter 750 Zellen/mm³ waren mit einem gehäufteten Auftreten schwerer Infektionen verbunden (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Neutrophile

In den kontrollierten klinischen Studien kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengefasst, bei 0,08 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ANC-Werte unter 1.000 Zellen/mm³. In keiner Patientengruppe wurden bestätigte Abnahmen der ANC unter 500 Zellen/mm³ beobachtet. Es war kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Neutropenie und dem Auftreten schwerer Infektionen zu erkennen.

In der Langzeit-Sicherheits-Population stimmten Muster und Inzidenz der bestätigten ANC-Abnahmen mit den Befunden aus den kontrollierten klinischen Studien überein (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Leberenzymtests

Bestätigte Erhöhungen der Leberenzymwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normal-Grenzwerts (3×ULN, *upper limit of normal*) wurden gelegentlich beobachtet. Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten führte eine Therapieanpassung, wie z. B. Dosisreduktion gleichzeitig angewandeter DMARDs, eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Senkung der XELJANZ-Dosis zu einer Abnahme oder Normalisierung der Leberenzymwerte.

Im kontrollierten Teil der Monotherapie-Studie der Phase 3 (0 – 3 Monate, Studie I, siehe Abschnitt 5.1 der FI) wurden ALT-Anstiege oberhalb 3×ULN bei 1,65 %, 0,41 % bzw. 0 %

der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. In dieser Studie wurden AST-Anstiege oberhalb $3 \times \text{ULN}$ bei 1,65 %, 0,41 % bzw. 0 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten.

In der Monotherapie-Studie der Phase 3 (0 – 24 Monate, Studie VI, siehe Abschnitt 5.1 der FI), wurden ALT-Anstiege oberhalb $3 \times \text{ULN}$ bei 7,1 %, 3,0 % bzw. 3,0 % der Patienten beobachtet, die MTX, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. In dieser Studie wurden AST-Anstiege oberhalb $3 \times \text{ULN}$ bei 3,3 %, 1,6 % bzw. 1,5 % der Patienten beobachtet, die MTX, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. Im kontrollierten Teil der Phase 3-Studien zur DMARD-Begleittherapie (0 – 3 Monate, Studien II – V, siehe Abschnitt 5.1 der FI) wurden ALT-Anstiege oberhalb $3 \times \text{ULN}$ bei 0,9 %, 1,24 % bzw. 1,14 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. In diesen Studien wurden AST-Anstiege oberhalb $3 \times \text{ULN}$ bei 0,72 %, 0,5 % bzw. 0,31 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten.

In den Langzeit-Erweiterungsstudien zur Monotherapie wurden ALT-Anstiege oberhalb $3 \times \text{ULN}$ bei 1,1 % bzw. 1,4 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. AST-Anstiege oberhalb $3 \times \text{ULN}$ wurden sowohl in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg als auch in der mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei $< 1,0$ % der Patienten beobachtet.

In den Langzeit-Erweiterungsstudien zur DMARD-Begleittherapie wurden ALT-Anstiege oberhalb $3 \times \text{ULN}$ bei 1,8 % bzw. 1,6 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. AST-Anstiege oberhalb $3 \times \text{ULN}$ wurden sowohl in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg als auch in der mit zweimal täglich 10 mg XELJANZ bei $< 1,0$ % der Patienten beobachtet.

Lipide

Erhöhungen der Lipidparameter (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride) wurden in den kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien zur rheumatoiden Arthritis erstmals einen Monat nach Beginn der XELJANZ-Therapie untersucht. Die zu diesem Zeitpunkt beobachteten Erhöhungen blieben danach stabil. Änderungen der Lipidparameter von den Ausgangswerten bis zum jeweiligen Studienende (6 – 24 Monate) der kontrollierten, klinischen RA-Studien werden nachfolgend zusammengefasst:

- Der mittlere LDL-Cholesterinwert stieg im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg XELJANZ bis Monat 12 um 15 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg XELJANZ um 20 %. Nach 24 Monaten stieg der LDL-Cholesterinwert im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg XELJANZ um 16 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg XELJANZ um 19 %.
- Der mittlere HDL-Cholesterinwert stieg im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg XELJANZ bis Monat 12 um 17 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg XELJANZ um 18 %. Nach 24 Monaten stieg der HDL-Cholesterinwert im Studienarm

mit zweimal täglich 5 mg XELJANZ um 19 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg XELJANZ um 20 %.

Nach dem Absetzen von XELJANZ gingen die Lipidspiegel auf die Ausgangswerte zurück.

Die mittleren LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotienten und die Apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1-Quotienten blieben bei den mit XELJANZ behandelten Patienten weitgehend unverändert.

In einer kontrollierten klinischen Studie konnten die erhöhten LDL-Cholesterin- und ApoB-Werte mit einer Statin-Therapie auf die Werte vor der Behandlung gesenkt werden.

In den Langzeit-Sicherheits-Populationen stimmten die Erhöhungen der Lipidparameter mit den Beobachtungen in den kontrollierten klinischen Studien überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

Überdosierung

Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei einer Überdosierung von XELJANZ. Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen.

Pharmakokinetische Daten gesunder Probanden mit einer Einzeldosis von bis zu 100 mg lassen erwarten, dass mehr als 95 % der angewendeten Dosis innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im *European Public Assessment Report* (EPAR) sind im Annex II hinsichtlich der Bedingungen für das Inverkehrbringen nachfolgende Punkte aufgelistet [European Medicines Agency (EMA) 2017]:

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der FI)

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben finden sich nicht in Annex IV (Zulassung unter besonderen Bedingungen), sondern in Annex II Punkt D. Ein Annex IV wurde nicht erstellt. [European Medicines Agency (EMA) 2017]

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung von XELJANZ in jedem Mitgliedsstaat Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmittel, der Modalitäten zur Verteilung und aller sonstigen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das hauptsächliche Ziel des Programms ist es, das Bewusstsein über die Risiken des Arzneimittels zu schärfen, insbesondere in Bezug auf schwere Infektionen, Herpes Zoster, Tuberkulose (TB) und andere opportunistische Infektionen, Malignität, gastrointestinale Perforationen, interstitielle Lungenkrankheit und Laborwertveränderungen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem XELJANZ vermarktet wird, allen Ärzten und Patienten bzw. deren

Betreuern, die XELJANZ voraussichtlich verordnen oder anwenden werden, das folgende Schulungsmaterial verfügbar gemacht wird:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterial für Patienten

Das Schulungsmaterial für Ärzte soll enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Arztbroschüre
- Checkliste für den verschreibenden Arzt
- Patientenpass
- Einen Verweis auf die Internetseite mit dem Schulungsmaterial und dem Patientenpass

Die Arztbroschüre soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Wichtige Informationen über die Sicherheitsprobleme, auf die die zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen (zRMM) gerichtet sind (z. B. Ernsthaftigkeit, Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität der Nebenwirkung, falls zutreffend)
- Angaben zu der Patientengruppe mit erhöhtem Risiko von Sicherheitsproblemen, auf die die zRMM gerichtet sind (z. B. Gegenanzeigen, Risikofaktoren, erhöhtes Risiko von Interaktionen mit bestimmten Arzneimitteln)
- Einzelheiten darüber, wie Sicherheitsprobleme minimiert werden können, auf die die zRMM gerichtet sind, mittels geeigneter Überwachung und Management (d. h. was zu tun ist, was zu unterlassen ist und wer im Hinblick auf verschiedenen Szenarien am ehesten betroffen ist, etwa wann die Verschreibung/ Einnahme einzuschränken oder zu beenden ist, wie das Arzneimittel anzuwenden ist, wann die Dosierung aufgrund von Laborbefunden, Anzeichen und Symptomen zu erhöhen/ zu senken ist)
- Kernbotschaften, die bei der Beratung der Patienten zu vermitteln sind
- Anweisungen, wie bei möglichen Nebenwirkungen vorzugehen ist
- Informationen über die BSRBR-, ARTIS-, RABBIT- und BIODABASER-Register und die Bedeutung, sich daran zu beteiligen

Die Checkliste für den verschreibenden Arzt soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Auflistung der Tests, die während des Patientenscreenings zu Beginn der Behandlung durchzuführen sind
- Dass der Impfstatus vor Beginn der Behandlung zu vervollständigen ist
- Wichtige Begleiterkrankungen, bei denen Vorsicht geboten ist, wenn XELJANZ angewendet wird, und Erkrankungen, bei denen XELJANZ nicht angewendet werden sollte
- Auflistung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die mit der Anwendung von XELJANZ nicht kompatibel sind
- Die Notwendigkeit, mit den Patienten die mit der Anwendung von XELJANZ verbundenen Risiken zu besprechen, insbesondere in Bezug auf Infektionen, Herpes Zoster, Tuberkulose (TB) und andere opportunistische Infektionen, Malignität, gastrointestinale Perforationen, interstitielle Lungenkrankheit und Laborwertveränderungen
- Die Notwendigkeit, jegliche Anzeichen und Symptome sowie Laborwertveränderungen zu kontrollieren, um die vorgenannten Risiken frühzeitig erkennen zu können.

Der Patientenpass soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Ein Warnhinweis für Ärzte, die den Patienten jemals behandeln, dass der Patient XELJANZ anwendet, z. B. in Notfallsituationen
- Dass die Behandlung mit XELJANZ das Risiko von Infektionen und nicht-melanozytären Hautkrebs erhöhen kann
- Dass die Patienten den Arzt informieren sollten, wenn sie vorhaben, sich impfen zu lassen oder schwanger werden möchten
- Anzeichen und Symptome folgender Sicherheitsprobleme und wann sie ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollen: Infektionen, Reaktivierung von Herpes Zoster, nicht-melanozytärer Hautkrebs, Erhöhung der Transaminasen und Möglichkeit eines Arzneimittel-induzierten Leberschadens, gastrointestinale Perforation, interstitielle Lungenkrankheit, erhöhte Immunsuppression bei Anwendung in Kombination mit biologischen DMARDs und Immunsuppressiva, einschließlich B-Lymphozyten-senkende Arzneimittel, erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen, wenn Tofacitinib zusammen mit MTX angewendet wird, erhöhte Exposition gegenüber Tofacitinib, wenn es gleichzeitig mit CYP3A4 und CYP2C19-Hemmern angewendet wird, Auswirkungen auf die Schwangerschaft und den Fötus, Anwendung in der Stillzeit,

Auswirkung auf die Wirksamkeit von Impfungen und die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen.

- Die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes

Die zentrale Internetseite soll enthalten:

- Das Schulungsmaterial in digitaler Form
- Den Patientenpass in digitaler Form

Das Informationsmaterial für Patienten sollte enthalten:

- Gebrauchsinformation
- Patientenpass

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Tofacitinib Risk Management Plan (RMP) beschrieben [Pfizer Limited 2017]. Alle darin angesprochenen Sicherheitsbedenken sind in der Fachinformation beschrieben und erfordern damit außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen. In der folgenden Tabelle 3-31 sind diese Maßnahmen aufgeführt.

Im RMP wird darüber hinaus als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung und in Übereinstimmung mit den Auflagen in Annex II der Zulassungsentscheidung (s. Abschnitt 3.4.3) die Bereitstellung von Schulungs- bzw. Informationsmaterial für Ärzte und Patienten festgelegt. Der Wortlaut dieses Materials, bestehend aus Arztbroschüre, Checklisten für den Arzt (jeweils zur Behandlungseinleitung und zur Überwachung der Therapie) und Patientenpass, findet sich in Anhang 10 des RMP und wird hier in deutscher Übersetzung beigelegt [Pfizer Pharma GmbH 2017b]. Inhalt und Aufmachung dieser Materialien sowie der Kommunikationsplan (Verteilungswege, Zielgruppen) sind vor der Markteinführung von XELJANZ mit der zuständigen nationalen Behörde abzustimmen.

Tabelle 3-31: Tofacitinib Risk-Management-Plan – Risikominimierungs-Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungs-Maßnahmen	Angaben aus der Fachinformation
Wichtige identifizierte Risiken		
Schwere und andere wichtige Infektionen	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>Unterbrechen und Absetzen der Behandlung</i> Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit XELJANZ zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist. 4.3 Gegenanzeigen Aktive Tuberkulose (TB), schwere Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4) 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Kombination mit anderen RA-Therapien</u> Die Anwendung von XELJANZ bei RA-Patienten in Kombination mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (<i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>, DMARDs) wie Tumornekrosefaktor(TNF)-Antagonisten, Interleukin(IL)-1R-Antagonisten, IL-6R-Antagonisten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, selektiven Co-Stimulations-Modulatoren und starken

		Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclosporin und Tacrolimus wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines erhöhten Infektionsrisikos zu vermeiden. Bei der Kombination von XELJANZ mit MTX treten Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Monotherapie mit XELJANZ. <u>Schwere Infektionen</u> Schwere und bisweilen tödliche Infektionen aufgrund bakterieller, mykobakterieller, invasiv-fungaler, viraler oder anderer opportunistischer Krankheitserreger wurden bei RA-Patienten berichtet, die XELJANZ erhielten. Das Risiko für opportunistische Infektionen ist in asiatischen Regionen höher (siehe Abschnitt 4.8). Eine XELJANZ-Behandlung sollte nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich lokalisierter Infektionen, eingeleitet werden. Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit XELJANZ abzuwägen bei Patienten • mit wiederkehrenden Infektionen, • mit einer schwerwiegenden oder einer opportunistischen Infektion in der Vorgeschichte, • die in Gegenden mit endemischen Mykosen gelebt oder diese bereist haben, • mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen anfällig machen. Die Patienten sind während und nach der Behandlung mit XELJANZ engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen. Die Behandlung ist zu unterbrechen, wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion, einer opportunistischen Infektion oder zu einer Sepsis kommt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit XELJANZ eine Neuinfektion auftritt, müssen umgehend vollständigen diagnostischen Tests unterzogen werden, die für immungeschwächte Patienten geeignet sind. Außerdem ist eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen. Da bei älteren Patienten und Diabetes-Patienten generell eine höhere Infektionsrate vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8). Das Infektionsrisiko steigt möglicherweise mit dem Schweregrad einer Lymphopenie. Daher sollten für die Beurteilung des individuellen Infektionsrisikos die Lymphozytenzahlen berücksichtigt werden. Die Kriterien für den Behandlungsabbruch und die Lymphopenie-Überwachung werden in Abschnitt 4.2 erläutert. <u>Tuberkulose</u> Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit XELJANZ abzuwägen bei Patienten, • die Tuberkulose ausgesetzt waren, • die in Gegenden mit endemischer Tuberkulose gelebt oder diese bereist haben.
--	--	---

		Die Patienten sind vor und während der Anwendung von XELJANZ nach geltenden Leitlinien auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion zu untersuchen und zu testen. Patienten mit latenter Tuberkulose, die positiv getestet werden, sollten vor der Einnahme von XELJANZ mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden. Bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte und bei denen eine adäquate Behandlung nicht bestätigt werden kann, und bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber bestehenden Risikofaktoren für eine Tuberkuloseinfektion, sollte vor der Einnahme von XELJANZ eine antituberkulöse Therapie erwogen werden. Es wird empfohlen, mit einem in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arzt Rücksprache zu halten, um im Einzelfall zu entscheiden, ob die Einleitung einer antituberkulösen Therapie für einen Patienten geeignet ist. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose zu überwachen. Dies gilt auch für Patienten, die vor Beginn der Therapie negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden. <u>Virusreaktivierung</u> In klinischen Studien mit XELJANZ sind eine Virusreaktivierung und Fälle einer Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes Zoster) aufgetreten. Bei Patienten, die mit XELJANZ behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes Zoster bei Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft sowie bei Patienten mit langjähriger RA, die zuvor mit 2 oder mehr biologischen DMARDs behandelt wurden, erhöht zu sein. Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) unter 1.000 Zellen/mm³ haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Herpes Zoster (siehe Abschnitt 4.2). Die Wirkung von XELJANZ auf die Reaktivierung einer chronischen Virushepatitis ist nicht bekannt. Patienten, die positiv auf Hepatitis B oder C getestet wurden, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Vor Beginn der Therapie mit XELJANZ sollte eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden. 4.8 Nebenwirkungen <u>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</u> Die Daten zur Sicherheit stammen aus 6 doppelblinden, kontrollierten Multicenter-Studien mit unterschiedlichen Studiendauern zwischen 6 und 24 Monaten (Studien I-VI, siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt 6.194 Patienten (Phasen 1, 2, 3 und Langzeit-Erweiterungsstudien) wurden mit einer bestimmten XELJANZ-Dosis für die Dauer von im Mittel 3,13 Jahren behandelt. Die aufsummierte gesamte Arzneimittlexposition betrug 19.405,8 Patientenjahre, basierend auf bis zu 8 Jahren kontinuierlicher XELJANZ-Exposition. Alle Patienten in diesen Studien litten an mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis. Die XELJANZ-Studienpopulation hatte ein mittleres Alter von 52,1 Jahren und 83,2 % waren Frauen. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren schwere
--	--	---

	Infektionen (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten im Zusammenhang mit XELJANZ berichteten schweren Infektionen waren Pneumonie, Cellulitis, Herpes Zoster, Harnwegsinfekt, Divertikulitis und Appendizitis. Zu den im Zusammenhang mit XELJANZ berichteten opportunistischen Infektionen gehörten TB und andere mykobakterielle Infektionen, Infektionen mit Cryptococcus, Histoplasmose, ösophageale Candidose, multidermatomaler Herpes Zoster, Cytomegalievirus, BK-Virus-Infektionen und Listeriose. Einige Patienten wiesen eine disseminierte statt einer lokalisierten Erkrankung auf. Andere, nicht in klinischen Studien berichtete schwere Infektionen können ebenfalls auftreten (z. B. Coccidioidomykose). Die in kontrollierten klinischen Studien während der ersten 3 Monate am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Diarrhö, Übelkeit und Hypertonie (siehe Tabelle 4, Nebenwirkungen basierend auf alle Studiendauern). Der Anteil der Patienten, die in den ersten 3 Monaten der doppelblinden, Placebo- oder MTX-kontrollierten Studien die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, betrug für die mit XELJANZ behandelten Patienten 3,8 %. Die häufigsten zu einem Therapieabbruch führenden Infektionen waren Herpes Zoster und Pneumonie. <u>Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen</u> Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Auflistung der Nebenwirkungen nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien, die wie folgt festgelegt sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet. Tabelle 4: Nebenwirkungen <table><tr><th>System-organ-klasse</th><th>Sehr häufig $\geq 1/10$</th><th>Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$</th><th>Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$</th><th>Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	System-organ-klasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$					
System-organ-klasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$							

		Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Pneumonie Influenza Herpes Zoster Harnwegsinfekt Sinusitis Bronchitis Pharyngitis	Sepsis Tuberkulose Pneumokokken-Pneumonie Bakterielle Pneumonie Divertikulitis Pyelonephritis Cellulitis Bakterielle Arthritis Herpes simplex Virale Gastroenteritis Virusinfektion	Tuberkulose des Zentralnervensystems Kryptokokken-Meningitis Urosepsis Disseminierte Tuberkulose Nekrotisierende Faszitis Bakteriämie Staphylokokken-Bakteriämie <i>Pneumocystis jirovecii</i>-Pneumonie Enzephalitis Atypische mykobakterielle Infektion <i>Mycobacterium avium</i>-Komplex-Infektion Zytomegalovirus-Infektion
		<u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u> Allgemeine Infektionen In den kontrollierten klinischen Phase 3-Studien mit zweimal täglich 5 mg (insgesamt 616 Patienten) und zweimal täglich 10 mg (insgesamt 642 Patienten) betrugen die Infektionsraten über 0–3 Monate in den XELJANZ-Monotherapie-Gruppen 16,2 % (100 Patienten) bzw. 17,9 % (115 Patienten) im Vergleich zu 18,9 % (23 Patienten) in der Placebogruppe (insgesamt 122 Patienten). In den kontrollierten klinischen Phase 3-Studien mit DMARD-Begleitmedikation mit zweimal täglich 5 mg (insgesamt 973 Patienten) und zweimal täglich 10 mg (insgesamt 969 Patienten) betrugen die Infektionsraten über 0–3 Monate in der Behandlungsgruppe XELJANZ plus DMARD 21,3 % (207 Patienten) bzw. 21,8 % (211 Patienten) im Vergleich zu 18,4 % (103 Patienten) in der Behandlungsgruppe DMARD plus Placebo (insgesamt 559 Patienten). Die am häufigsten berichteten Infektionen waren Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis (3,7 % bzw. 3,2 %). Die Gesamthäufigkeit von Infektionen unter XELJANZ in der Langzeit-Sicherheits-Population über alle Expositionen (insgesamt 4.867 Patienten) betrug 46,1 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre (43,8 bzw. 47,2 Patienten mit Ereignissen für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg). Für Patienten unter Monotherapie (insgesamt 1.750) betrugen die Häufigkeiten für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 48,9 bzw. 41,9 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Für Patienten unter DMARD-Begleittherapie (insgesamt 3.117) betrugen die Häufigkeiten für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 41,0 bzw. 50,3 Patientenereignisse pro 100 Patientenjahre. Schwere Infektionen In den kontrollierten klinischen Studien über 6 und 24 Monate betrug die Rate schwerer Infektionen in der Monotherapie-Gruppe mit zweimal				

		täglich 5 mg XELJANZ 1,7 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. In der Monotherapie-Gruppe mit zweimal täglich 10 mg XELJANZ betrug die Inzidenzrate 1,6 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre, in der Placebo-Gruppe 0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre und in der MTX-Gruppe 1,9 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. In den Studien mit einer Dauer von 6, 12, oder 24 Monaten betrugen die Inzidenzraten schwerer Infektionen in den XELJANZ plus DMARD-Behandlungsgruppen mit zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 3,6 bzw. 3,4 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre im Vergleich zu 1,7 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre in der Placebo plus DMARD-Gruppe. In der Langzeit-Sicherheits-Population über alle Expositionen betrug die Gesamthäufigkeit schwerer Infektionen unter XELJANZ 2,4 bzw. 3,0 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre für die XELJANZ-Gruppen mit zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg. Die häufigsten schweren Infektionen waren Pneumonie, Herpes Zoster, Harnwegsinfekt, Cellulitis, Gastroenteritis und Divertikulitis. Es wurden Fälle opportunistischer Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). <i>Schwere Infektionen bei älteren Patienten</i> Von den 4.271 Patienten, die an den Studien I-VI (siehe Abschnitt 5.1) teilnahmen, waren 608 RA-Patienten 65 Jahre oder älter, darunter 85 Patienten, die 75 Jahre und älter waren. Die Häufigkeit schwerer Infektionen unter den mit XELJANZ behandelten Patienten war in der Altersgruppe ab 65 Jahren höher als in der Altersgruppe unter 65 Jahren (4,8 bzw. 2,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Da bei älteren Patienten generell eine höhere Infektionsinzidenz vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). <u>Virusreaktivierung</u> In klinischen Studien mit XELJANZ war die Inzidenz von Herpes Zoster bei japanischen und koreanischen Patienten offenbar höher als in anderen Bevölkerungsgruppen. Ebenso verhält es sich bei Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr biologische DMARDs erhalten hatten. Bei Patienten mit einer ALC unter 1.000 Zellen/mm³ ist das Risiko für Herpes Zoster erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
Herpes Zoster Reaktivierung	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Virusreaktivierung</u> In klinischen Studien mit XELJANZ sind eine Virusreaktivierung und Fälle einer Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes Zoster) aufgetreten. Bei Patienten, die mit XELJANZ behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes Zoster bei Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft sowie bei Patienten mit langjähriger RA, die zuvor mit 2 oder mehr biologischen DMARDs behandelt wurden, erhöht zu sein. 4.8 Nebenwirkungen <u>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</u> Die Daten zur Sicherheit stammen aus 6 doppelblinden, kontrollierten Multicenter-Studien mit unterschiedlichen Studiendauern zwischen 6 und 24 Monaten (Studien I-VI, siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt 6.194 Patienten (Phasen 1, 2, 3 und Langzeit-Erweiterungsstudien) wurden mit einer bestimmten XELJANZ-Dosis für die Dauer von im Mittel 3,13 Jahren behandelt. Die aufsummierte gesamte Arzneimittelexposition betrug 19.405,8 Patientenjahre, basierend auf bis

		zu 8 Jahren kontinuierlicher XELJANZ-Exposition. Alle Patienten in diesen Studien litten an mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis. Die XELJANZ-Studienpopulation hatte ein mittleres Alter von 52,1 Jahren und 83,2 % waren Frauen. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten im Zusammenhang mit XELJANZ berichteten schweren Infektionen waren Pneumonie, Cellulitis, Herpes Zoster, Harnwegsinfekt, Divertikulitis und Appendizitis. Zu den im Zusammenhang mit XELJANZ berichteten opportunistischen Infektionen gehörten TB und andere mykobakterielle Infektionen, Infektionen mit Cryptococcus, Histoplasmosis, ösophageale Candidose, multidermatomaler Herpes Zoster, Cytomegalievirus, BK-Virus-Infektionen und Listeriose. Einige Patienten wiesen eine disseminierte statt einer lokalisierten Erkrankung auf. Andere, nicht in klinischen Studien berichtete schwere Infektionen können ebenfalls auftreten (z. B. Coccidioidomykose). Der Anteil der Patienten, die in den ersten 3 Monaten der doppelblinden, Placebo- oder MTX-kontrollierten Studien die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, betrug für die mit XELJANZ behandelten Patienten 3,8 %. Die häufigsten zu einem Therapieabbruch führenden Infektionen waren Herpes Zoster und Pneumonie. <u>Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen</u> Herpes Zoster ist als häufige Nebenwirkung aufgeführt. <u>Virusreaktivierung</u> In klinischen Studien mit XELJANZ war die Inzidenz von Herpes Zoster bei japanischen und koreanischen Patienten offenbar höher als in anderen Bevölkerungsgruppen. Ebenso verhält es sich bei Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr biologische DMARDs erhalten hatten.						
Abfall der Neutrophilen und Neutropenie	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>Unterbrechen und Absetzen der Behandlung</i> 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 der nachfolgenden Tabelle 2 richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Tabelle 2: Niedrige absolute Neutrophilenzahl <table><tr><th colspan="2">Niedrige absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count, ANC</i>) (siehe Abschnitt 4.4)</th></tr><tr><th>Laborwert (Zellen/mm³)</th><th>Empfehlung</th></tr><tr><td>ANC über 1.000</td><td>Dosis sollte beibehalten werden.</td></tr></table>	Niedrige absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count, ANC</i>) (siehe Abschnitt 4.4)		Laborwert (Zellen/mm ³)	Empfehlung	ANC über 1.000	Dosis sollte beibehalten werden.
Niedrige absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count, ANC</i>) (siehe Abschnitt 4.4)								
Laborwert (Zellen/mm ³)	Empfehlung							
ANC über 1.000	Dosis sollte beibehalten werden.							

		<table><tr><td>ANC 500-1.000</td><td>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.</td></tr><tr><td>ANC unter 500</td><td>Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.</td></tr></table> 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Laborparameter</u> <i>Neutrophile</i> Die Behandlung mit XELJANZ stand im Vergleich zu Placebo im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Neutropenie (weniger als 2.000 Zellen/mm³). Bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung mit XELJANZ eingeleitet werden. Die ANC sollte bei Therapiebeginn, nach 4 bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund der ANC siehe Abschnitt 4.2. 4.8 Nebenwirkungen <u>Laboruntersuchungen</u> <i>Neutrophile</i> In den kontrollierten klinischen Studien kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengefasst, bei 0,08 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ANC-Werte unter 1.000 Zellen/mm³. In keiner Patientengruppe wurden bestätigte Abnahmen der ANC unter 500 Zellen/mm³ beobachtet. Es war kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Neutropenie und dem Auftreten schwerer Infektionen zu erkennen. In der Langzeit-Sicherheits-Population stimmten Muster und Inzidenz der bestätigten ANC-Abnahmen mit den Befunden aus den kontrollierten klinischen Studien überein (siehe Abschnitt 4.4). <u>Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen</u> Neutropenie ist als gelegentliche Nebenwirkung aufgeführt.	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.
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.					
Abfall der Lymphozyten und Lymphopenie	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>Unterbrechen und Absetzen der Behandlung</i> 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 der nachfolgenden Tabelle 1 richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe				

		Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl unter 750 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Tabelle 1: Niedrige absolute Lymphozytenzahl <table><tr><th colspan="2">Niedrige absolute Lymphozytenzahl (<i>Absolute Lymphocyte Count, ALC</i>) (siehe Abschnitt 4.4)</th></tr><tr><th>Laborwert (Zellen/mm³)</th><th>Empfehlung</th></tr><tr><td>ALC größer oder gleich 750</td><td>Dosis sollte beibehalten werden.</td></tr><tr><td>ALC 500-750</td><td>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.</td></tr><tr><td>ALC unter 500</td><td>Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.</td></tr></table> 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Laborparameter</u> <i>Lymphozyten</i> Die Behandlung mit XELJANZ war im Vergleich zu Placebo mit einer erhöhten Rate von Lymphozytopenien verbunden. Bei Lymphozytenzahlen unter 750 Zellen/mm³ wurden vermehrt schwere Infektionen beobachtet. Bei Patienten mit einer bestätigten Lymphozytenzahl unter 750 Zellen/mm³ sollte die Behandlung mit XELJANZ nicht eingeleitet oder fortgeführt werden. Die Lymphozyten sollten zu Beginn der Therapie und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen auf Basis der Lymphozytenzahlen siehe Abschnitt 4.2. 4.8 Nebenwirkungen <u>Laboruntersuchungen</u> <i>Lymphozyten</i> In den kontrollierten klinischen Studien kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengefasst, bei 0,23 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ALC unter 500 Zellen/mm³. In der Langzeit-Sicherheits-Population kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengefasst, bei 1,3 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ALC unter 500 Zellen/mm³. Bestätigte ALC-Werte unter 500 Zellen/mm³ waren mit einem gehäufteten Auftreten schwerer Infektionen verbunden (siehe Abschnitt 4.4).	Niedrige absolute Lymphozytenzahl (<i>Absolute Lymphocyte Count, ALC</i>) (siehe Abschnitt 4.4)		Laborwert (Zellen/mm³)	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.
Niedrige absolute Lymphozytenzahl (<i>Absolute Lymphocyte Count, ALC</i>) (siehe Abschnitt 4.4)												
Laborwert (Zellen/mm³)	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.											

		<u>Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen</u> Lymphopenie ist als gelegentliche Nebenwirkung aufgeführt.								
Abfall des Hämoglobins und Anämie	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>Unterbrechen und Absetzen der Behandlung</i> 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 der nachfolgenden Tabelle 3 richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Tabelle 3: Niedriger Hämoglobinwert <table><tr><th colspan="2">Niedriger Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4)</th></tr><tr><th>Laborwert (g/dl)</th><th>Empfehlung</th></tr><tr><td>Hb-Abfall bis 2 g/dl und ein Hb-Wert von 9,0 g/dl oder darüber</td><td>Dosis sollte beibehalten werden.</td></tr><tr><td>Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl oder Hb-Wert von weniger als 8,0 g/dl (durch Testwiederholung bestätigt)</td><td>Die Behandlung sollte unterbrochen werden bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat.</td></tr></table> 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Laborparameter</u> <i>Hämoglobin</i> Die Die Behandlung mit XELJANZ wurde mit einer Abnahme der Hämoglobinwerte in Verbindung gebracht. Es wird empfohlen, die XELJANZ-Behandlung bei Patienten mit einem Hb-Wert unter 9 g/dl nicht zu beginnen. Der Hämoglobinwert sollte bei Therapiebeginn, nach 4 bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund des Hämoglobinwerts siehe Abschnitt 4.2. 4.8 Nebenwirkungen <u>Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen</u> Anämie ist als häufige Nebenwirkung aufgeführt.	Niedriger Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4)		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.
Niedriger Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4)										
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.									
Erhöhung des Blutfetts und Hyperlipidämie	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Laborparameter</u> <i>Überwachung der Lipidwerte</i> Während der Behandlung mit XELJANZ kam es zu einem Anstieg der Blutfettwerte, wie z. B. des Gesamtcholesterins, des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (LDL) und des Lipoprotein-Cholesterins								

		hoher Dichte (HDL). Maximale Effekte waren im Allgemeinen innerhalb von 6 Wochen zu beobachten. 8 Wochen nach Beginn der XELJANZ-Therapie sollte eine Untersuchung der Blutfettwerte vorgenommen werden. Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden. Erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-Werte im Zusammenhang mit XELJANZ können mit einer Statin-Therapie auf die Werte vor der Behandlung gesenkt werden. 4.8 Nebenwirkungen <u>Laboruntersuchungen</u> <u>Lipide</u> Erhöhungen der Lipidparameter (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride) wurden in den kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien zur rheumatoiden Arthritis erstmals einen Monat nach Beginn der XELJANZ-Therapie untersucht. Die zu diesem Zeitpunkt beobachteten Erhöhungen blieben danach stabil. Änderungen der Lipidparameter von den Ausgangswerten bis zum jeweiligen Studienende (6-24 Monate) der kontrollierten, klinischen RA-Studien werden nachfolgend zusammengefasst: • Der mittlere LDL-Cholesterinwert stieg im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg XELJANZ bis Monat 12 um 15 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg XELJANZ um 20 %. Nach 24 Monaten stieg der LDL-Cholesterinwert im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg XELJANZ um 16 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg XELJANZ um 19 %. • Der mittlere HDL-Cholesterinwert stieg im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg XELJANZ bis Monat 12 um 17 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg XELJANZ um 18 %. Nach 24 Monaten stieg der HDL-Cholesterinwert im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg XELJANZ um 19 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg XELJANZ um 20 %. Nach dem Absetzen von XELJANZ gingen die Lipidspiegel auf die Ausgangswerte zurück. Die mittleren LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotienten und die Apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1-Quotienten blieben bei den mit XELJANZ behandelten Patienten weitgehend unverändert. In einer kontrollierten klinischen Studie konnten die erhöhten LDL-Cholesterin- und ApoB-Werte mit einer Statin-Therapie auf die Werte vor der Behandlung gesenkt werden. In den Langzeit-Sicherheits-Populationen stimmten die Erhöhungen der Lipidparameter mit den Beobachtungen in den kontrollierten klinischen Studien überein. <u>Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen</u> Dyslipidämie, Hyperlipidämie und erhöhter Blutcholesterolspiegel sind als häufige Nebenwirkungen aufgeführt. Erhöhter Lipoprotein-Cholesterinwert niedriger Dichte ist als gelegentliche Nebenwirkung aufgeführt.
Nicht melanozytärer Hautkrebs	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Nicht-melanozytärer Hautkrebs</u> Bei Patienten, die mit XELJANZ behandelt wurden, wurde über Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs berichtet. Bei Patienten mit

	Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	erhöhtem Risiko für Hautkrebs werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 4.8). 4.8 Nebenwirkungen <u>Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen</u> Nicht-melanozytärer Hautkrebs ist als gelegentliche Nebenwirkung aufgeführt.
Transaminasen- Erhöhung und mögliche Arzneimittelindu- zierte Leberschädigung	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine- Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Leberenzyme</u> Die Behandlung mit XELJANZ ging bei einigen Patienten mit einer erhöhten Rate von Leberwerterhöhungen einher (siehe Abschnitt 4.8 Leberenzymtests). Bei der Einleitung einer XELJANZ-Behandlung von Patienten mit erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ist Vorsicht geboten, besonders dann, wenn sie in Kombination mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. Methotrexat, eingeleitet wird. Nach Beginn der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und eine sofortige Abklärung von beobachteten Leberenzymanstiegen empfohlen, um mögliche Fälle einer arzneimittelbedingten Leberschädigung zu erkennen. Bei Verdacht einer arzneimittelbedingten Leberschädigung sollte die Einnahme von XELJANZ solange unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen worden ist. 4.8 Nebenwirkungen <u>Laboruntersuchungen</u> <u>Leberenzymtests</u> Bestätigte Erhöhungen der Leberenzymwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normal-Grenzwerts (3x ULN, <i>upper limit of normal</i>) wurden gelegentlich beobachtet. Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten führte eine Therapieanpassung, wie z. B. Dosisreduktion der DMARD-Begleitmedikation, eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Senkung der XELJANZ-Dosis zu einer Abnahme oder Normalisierung der Leberenzymwerte. Im kontrollierten Teil der Monotherapie-Studie der Phase 3 (0-3 Monate, Studie I, siehe Abschnitt 5.1) wurden ALT-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 1,65 %, 0,41 % bzw. 0 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. In dieser Studie wurden AST-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 1,65 %, 0,41 % bzw. 0 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. In der Monotherapie-Studie der Phase 3 (0-24 Monate, Studie VI, siehe Abschnitt 5.1), wurden ALT-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 7,1 %, 3,0 % bzw. 3,0 % der Patienten beobachtet, die MTX, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. In dieser Studie wurden AST-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 3,3 %, 1,6 % bzw. 1,5 % der Patienten beobachtet, die MTX, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. Im kontrollierten Teil der Phase 3-Studien zur DMARD-Begleittherapie (0-3 Monate, Studien II–V, siehe Abschnitt 5.1) wurden ALT-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 0,9 %, 1,24 % bzw. 1,14 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. In diesen Studien wurden AST-Anstiege oberhalb 3x ULN bei

		0,72 %, 0,5 % bzw. 0,31 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. In den Langzeit-Erweiterungsstudien zur Monotherapie wurden ALT-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 1,1 % bzw. 1,4 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. AST-Anstiege oberhalb 3x ULN wurden sowohl in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg als auch in der mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei < 1,0 % der Patienten beobachtet. In den Langzeit-Erweiterungsstudien zur DMARD-Begleittherapie wurden ALT-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 1,8 % bzw. 1,6 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg oder 10 mg XELJANZ erhielten. AST-Anstiege oberhalb 3x ULN wurden sowohl in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg als auch in der mit zweimal täglich 10 mg XELJANZ bei < 1,0 % der Patienten beobachtet. <u>Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen</u> Erhöhte Leberenzymwerte sind als häufige Nebenwirkung aufgeführt. Erhöhung der Transaminasen, Anomaler Leberfunktionstest und Erhöhter Gamma-Glutamyltransferase-Wert sind als gelegentliche Nebenwirkungen aufgeführt.
Wichtige mögliche Risiken		
Malignität	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Malignität und lymphoproliferative Erkrankung</u> Risiken und Nutzen der Behandlung mit XELJANZ sind vor der Einleitung der Therapie abzuwägen bei Patienten mit aktueller oder zurückliegender Malignität (ausgenommen ein erfolgreich behandelter, nicht-melanozytärer Hautkrebs [<i>non-melanoma skin cancer</i>, NMSC]) oder wenn überlegt wird, die Behandlung mit XELJANZ bei Patienten, die eine Malignität entwickeln, fortzusetzen. Es besteht die Möglichkeit, dass XELJANZ die Körperabwehr gegen Malignome beeinträchtigt. Bei mit XELJANZ behandelten Patienten traten Lymphome auf. Patienten mit rheumatoider Arthritis, insbesondere solche mit hochaktivem Krankheitsverlauf, haben für die Entwicklung von Lymphomen möglicherweise ein höheres Risiko (bis zu einem Mehrfachen) als die Allgemeinbevölkerung. Die Wirkung von XELJANZ auf die Bildung von Lymphomen ist unklar. Andere Malignome wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Lungenkrebs, Brustkrebs, Melanome, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Die Wirkung von XELJANZ auf die Entwicklung und den Verlauf von Malignomen ist nicht bekannt.
Kardiovaskuläres Risiko	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Kardiovaskuläres Risiko</u> RA-Patienten tragen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und sollten daher Risikofaktoren (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie) im Rahmen der üblichen Standardbetreuung kontrollieren lassen.
Magen-Darm-Perforation	Dieses Risiko ist in der Fachinformation	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

	beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	<u>Magen-Darm-Perforationen</u> In klinischen Studien wurden Fälle von Magen-Darm-Perforationen berichtet, obwohl die Rolle der JAK-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. XELJANZ ist bei Patienten mit potenziell erhöhtem Risiko von Magen-Darm-Perforationen mit Vorsicht anzuwenden (z. B. bei Patienten mit Divertikulitis in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide und/oder nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel anwenden). Bei erstmaligem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen abdomineller Komplikationen sind die Patienten unverzüglich zur Früherkennung einer Magen-Darm-Perforation zu untersuchen.
Interstitielle Lungenerkrankung	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Interstitielle Lungenerkrankung</u> In klinischen Studien und in der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einige davon mit tödlichem Ausgang) bei mit XELJANZ behandelten Patienten berichtet, obwohl die Rolle der Januskinase(JAK)-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Asiatische RA-Patienten unterliegen bekanntermaßen einem höheren Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung, weshalb bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten ist.
Progressive multifokale Leukenzephalopathie	Nicht zutreffend	keine
Erhöhte Immunsuppression bei Kombination mit bDMARDs und immunsupprimierender Arzneimittel, einschließlich B-Lymphozyten senkender Arzneimittel	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Kombination mit anderen RA-Therapien</u> Die Anwendung von XELJANZ bei RA-Patienten in Kombination mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (<i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> , DMARDs) wie Tumornekrosefaktor(TNF)-Antagonisten, Interleukin(IL)-1R-Antagonisten, IL-6R-Antagonisten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, selektiven Co-Stimulations-Modulatoren und starken Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclosporin und Tacrolimus wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines erhöhten Infektionsrisikos zu vermeiden. Bei der Kombination von XELJANZ mit MTX treten Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Monotherapie mit XELJANZ.
Erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Kombination mit MTX	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Kombination mit anderen RA-Therapien</u> Bei der Kombination von XELJANZ mit MTX treten Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Monotherapie mit XELJANZ.
Virale Primärinfektion nach Impfung mit Lebendimpfstoffen	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Impfungen</u> Vor Beginn der Therapie mit XELJANZ sollte der Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden. Es wird empfohlen, Lebendimpfstoffe nicht gleichzeitig mit XELJANZ anzuwenden. Bei der Entscheidung über die Anwendung von Lebendimpfstoffen vor Beginn der Therapie

		mit XELJANZ sollte der Grad der Immunkompetenz des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden. Eine prophylaktische Impfung gegen Herpes Zoster sollte gemäß den Impfempfehlungen in Betracht gezogen werden. Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr biologische DMARDs erhalten haben, sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wenn der Herpes-Zoster-Lebendimpfstoff gegeben wird, sollte er nur Patienten mit bekannter Vorgeschichte von Windpocken oder Patienten, die seropositiv auf das Varicella-Zoster-Virus (VZV) getestet wurden, verabreicht werden. Sollte die Vorgeschichte von Windpocken als zweifelhaft oder unzuverlässig erachtet werden, so wird empfohlen, auf Antikörper gegen VZV zu testen. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte mindestens 2 Wochen, vorzugsweise aber 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit XELJANZ erfolgen, oder gemäß den aktuellen Impfempfehlungen zur Anwendung von immunmodulierenden Arzneimitteln. Bezüglich einer Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe auf Patienten unter XELJANZ liegen keine Daten vor.
Erhöhte Tofacitinib-Spiegel bei Kombination mit CYP3A4- und CYP2C19-Hemmern	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln</u> 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, wenn die Anwendung mindestens einer Begleitmedikation zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen <u>Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik von XELJANZ durch andere Arzneimittel</u> Da Tofacitinib durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wahrscheinlich. Die XELJANZ-Exposition ist erhöht, wenn gleichzeitige starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) angewendet werden oder wenn die gleichzeitige Anwendung mindestens eines Arzneimittels zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 (z. B. Fluconazol) führt (siehe Abschnitt 4.2). Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin) verringert sich die XELJANZ-Exposition. CYP2C19-Inhibitoren alleine oder P-Glykoprotein beeinflussen die Pharmakokinetik von XELJANZ wahrscheinlich nur unwesentlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol (starker CYP3A4-Inhibitor), Fluconazol (mittelstarker CYP3A4- und starker CYP2C19-Inhibitor), Tacrolimus (schwacher CYP3A4-Inhibitor) und Ciclosporin (mittelstarker CYP3A4-Inhibitor) erhöhte sich die AUC von XELJANZ, während Rifampicin (ein starker CYP3A4-Induktor) die AUC erniedrigte. Die gleichzeitige Anwendung von XELJANZ und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) kann zu einem Verlust oder zu einer Verringerung des klinischen Ansprechens führen (siehe Abbildung 1). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren mit XELJANZ wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Fluconazol erhöhte den C_{max}-Wert von XELJANZ, während Tacrolimus, Ciclosporin und Rifampicin den

		$C_{\max}$ von XELJANZ senkten.
Off-Label Use (einschließlich bei Kindern mit juveniler Arthritis)	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.1 Anwendungsgebiete 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. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Besondere Patientengruppen</u> <i>Kinder und Jugendliche</i> 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.
Höhere Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen bei älteren Patienten	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Schwere Infektionen</u> Da bei älteren Patienten und Diabetes-Patienten generell eine höhere Infektionsrate vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8). <u>Ältere Patienten</u> Bei älteren Patienten ist das Risiko von Nebenwirkungen im Allgemeinen erhöht, ebenso der Schweregrad. Bei der Behandlung von älteren Patienten ist Vorsicht geboten, siehe Abschnitt 4.8. 4.8 Nebenwirkungen <u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u> <i>Schwere Infektionen bei älteren Patienten</i> Von den 4.271 Patienten, die an den Studien I-VI (siehe Abschnitt 5.1) teilnahmen, waren 608 RA-Patienten 65 Jahre oder älter, darunter 85 Patienten, die 75 Jahre und älter waren. Die Häufigkeit schwerer Infektionen unter den mit XELJANZ behandelten Patienten war in der Altersgruppe ab 65 Jahren höher als in der Altersgruppe unter 65 Jahren (4,8 bzw. 2,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Da bei älteren Patienten generell eine höhere Infektionsinzidenz vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).
Fehlende Informationen		
Effekte auf die Schwangerschaft und den Fötus	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.3 Gegenanzeigen • Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6) 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <u>Schwangerschaft</u> Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Tofacitinib bei schwangeren Frauen durchgeführt. Tofacitinib erwies sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, und es beeinflusste die Geburt der Jungen und die peri-/postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von XELJANZ während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). <u>Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen</u>

		Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit XELJANZ und für mindestens 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.
Stillzeit	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.3 Gegenanzeigen Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6) 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <u>Stillzeit</u> Es ist nicht bekannt, ob XELJANZ in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den zu stillenden Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Tofacitinib wurde in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von XELJANZ während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Einfluss auf die Impfeffektivität	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Impfungen</u> Vor Beginn der Therapie mit XELJANZ sollte der Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden. Es wird empfohlen, Lebendimpfstoffe nicht gleichzeitig mit XELJANZ anzuwenden. Bei der Entscheidung über die Anwendung von Lebendimpfstoffen vor Beginn der Therapie mit XELJANZ sollte der Grad der Immunkompetenz des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden. Eine prophylaktische Impfung gegen Herpes Zoster sollte gemäß den Impfeempfehlungen in Betracht gezogen werden. Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr biologische DMARDs erhalten haben, sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wenn der Herpes-Zoster-Lebendimpfstoff gegeben wird, sollte er nur Patienten mit bekannter Vorgeschichte von Windpocken oder Patienten, die seropositiv auf das Varicella-Zoster-Virus (VZV) getestet wurden, verabreicht werden. Sollte die Vorgeschichte von Windpocken als zweifelhaft oder unzuverlässig erachtet werden, so wird empfohlen, auf Antikörper gegen VZV zu testen. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte mindestens 2 Wochen, vorzugsweise aber 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit XELJANZ erfolgen, oder gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen zur Anwendung von immunmodulierenden Arzneimitteln. Bezüglich einer Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe auf Patienten unter XELJANZ liegen keine Daten vor.
Kinder	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Besondere Patientengruppen</u> <i>Kinder und Jugendliche</i> 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.
RA-Patienten mit milder, mäßiger oder schwerer Leberfunktions Einschränkung	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen	4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Besondere Patientengruppen</u> <i>Eingeschränkte Leberfunktion</i> 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

	Maßnahmen	täglich 5 mg reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). XELJANZ darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). 4.3 Gegenanzeigen Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2) 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <u>Eingeschränkte Leberfunktion</u> Bei Patienten mit leichter (Child Pugh-Klasse A) und mittelschwerer (Child Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung war die AUC im Vergleich zu gesunden Personen um 3 % bzw. 65 % höher. In klinischen Studien wurde XELJANZ bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) oder auf Hepatitis B oder C positiv getesteten Patienten nicht geprüft.
RA-Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktions Einschränkung	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Besondere Patientengruppen</u> <u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u> 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). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die reduzierte Dosis von einmal täglich 5 mg auch nach der Hämodialyse beibehalten werden. 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u> Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min), mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) hatten im Vergleich zu gesunden Patienten eine um 37 %, 43 % bzw. 123 % höhere AUC (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium (<i>end-stage renal disease</i>, ESRD) war der Beitrag der Dialyse zur Gesamtklearance von Tofacitinib relativ gering. Nach einer Einzeldosis von 10 mg war die mittlere AUC bei ESRD-Patienten basierend auf den Konzentrationen, die an den Nicht-Dialyse-Tagen gemessen wurden, etwa 40 % (90 % Konfidenzintervalle: 1,5–95 %) höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. In klinischen Studien wurde XELJANZ nicht bei Patienten geprüft, deren Ausgangs-Kreatinin-Clearance (Schätzung nach Cockcroft-Gault-Gleichung) weniger als 40 ml/min betrug (siehe Abschnitt 4.2).
Patienten mit nachgewiesener Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Virusreaktivierung</u> In klinischen Studien mit XELJANZ sind eine Virusreaktivierung und Fälle einer Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes Zoster) aufgetreten. Bei Patienten, die mit XELJANZ behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes Zoster bei Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft sowie bei Patienten mit langjähriger RA, die zuvor mit 2 oder mehr biologischen DMARDs behandelt wurden, erhöht zu sein. Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) unter 1.000 Zellen/mm³ haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Herpes

		Zoster (siehe Abschnitt 4.2).
Patienten mit erhöhten Transaminasen	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.8 Nebenwirkungen <u>Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen</u> Erhöhte Leberenzymwerte sind als häufige Nebenwirkungen aufgeführt. Erhöhung der Transaminasen, Anomaler Leberfunktionstest und Erhöhter Gamma-Glutamyltransferasewert sind als seltene Nebenwirkungen aufgeführt.
Krebspatienten	Dieses Risiko ist in der Fachinformation beschrieben und erfordert außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Malignität und lymphoproliferative Erkrankung</u> Risiken und Nutzen der Behandlung mit XELJANZ sind vor der Einleitung der Therapie abzuwägen bei Patienten mit aktueller oder zurückliegender Malignität (ausgenommen ein erfolgreich behandelte, nicht-melanozytärer Hautkrebs [<i>non-melanoma skin cancer</i> , NMSC]) oder wenn überlegt wird, die Behandlung mit XELJANZ bei Patienten, die eine Malignität entwickeln, fortzusetzen. Es besteht die Möglichkeit, dass XELJANZ die Körperabwehr gegen Malignome beeinträchtigt. Bei mit XELJANZ behandelten Patienten traten Lymphome auf. Patienten mit rheumatoider Arthritis, insbesondere solche mit hochaktivem Krankheitsverlauf, haben für die Entwicklung von Lymphomen möglicherweise ein höheres Risiko (bis zu einem Mehrfachen) als die Allgemeinbevölkerung. Die Wirkung von XELJANZ auf die Bildung von Lymphomen ist unklar. Andere Malignome wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Lungenkrebs, Brustkrebs, Melanome, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Die Wirkung von XELJANZ auf die Entwicklung und den Verlauf von Malignomen ist nicht bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Keine weiteren Anforderungen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen für die Darstellungen im Abschnitt 3.4 wurde der EPAR zu XELJANZ [European Medicines Agency (EMA) 2017] sowie der Tofacitinib Risk-Management-Plan [Pfizer Limited 2017] herangezogen, dessen Anhang 10 in deutscher Übersetzung [Pfizer Pharma GmbH 2017b] verwendet wurde.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 (EMA). EPAR: XELJANZ, Anhang II - A. Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist, B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch sowie C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen [online]. Stand: 17.07.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf [Zugriff: 20.01.2018]. 2017.
2. Pfizer Limited. Tofacitinib Risk Management Plan. Version 1.3. Stand: 02.02.2017. 2017.
3. Pfizer Pharma GmbH. XELJANZ® 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 12.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.02.2018]. 2017a.
4. Pfizer Pharma GmbH. Tofacitinib Risk Management Plan. Version 1.3, Anhang 10 - Deutsch. Stand: 02.02.2017. 2017b.