

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ[®])

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.08.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Ergebnisübersicht für Teilpopulation a) aus der Studie OPAL BROADEN im direkten Vergleich zwischen Tofacitinib und der zVT Adalimumab auf Endpunktebene	17
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Übersicht über den Zusatznutzen nach Endpunkt für die Teilpopulation a)	27
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	37
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	38
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von Tofacitinibcitrat.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology response criteria
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count)
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bDMARD	Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (biological disease-modifying antirheumatic drugs)
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CPDAI	Composite psoriatic disease activity index
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
CU	Colitis ulcerosa
DAPSA	Disease activity in psoriatic arthritis
DAREA	Disease activity index for reactive arthritis
DAS	Disease activity score
DMARD	Krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European quality of life questionnaire
EU	Europäische Union
FACIT	Functional assessment of chronic illness therapy
FACIT-F	Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health assessment questionnaire disability index
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISI	Itch severity index

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LDA	Low disease activity (niedrige Krankheitsaktivität)
MACE	Major adverse cardiovascular events
MAdCAM	Mucosal addressin cellular adhesion molecule
MDA	Minimale Krankheitsaktivität (minimal disease activity)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen Arzneimittelzulassung (Medical dictionary for drug regulatory activities)
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	Nicht zutreffend
NAPSI	Nail psoriasis severity index
PAAP	Patient's assessment of arthritis pain
PASDAS	Psoriatic arthritis disease activity score
PASI	Psoriasis area and severity index
PGJS	Patient's global joint and skin assessment
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsAJAI	Psoriasis arthritis joint activity index
PsARC	Psoriatic arthritis response criteria
PtGA	Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
RA	Rheumatoide Arthritis
RR	Relatives Risiko
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SD	Standardabweichung
SF-36	Short form 36
SJC	Anzahl geschwollener Gelenke (swollen joint counts)
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfragen (standardised MedDRA queries)
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TJC	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (tender joint counts)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	Zielgerichtete synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
TYK	Tyrosinkinase
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter von Pfizer Limited
Anschrift:	Linkstraße 10 10785 Berlin

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

Name:	Friedhelm Leverkus
Position:	Director Health Technology Assessment and Outcomes Research
Adresse:	Linkstraße 10 10785 Berlin
Telefon:	+49 (0)30 55 00 55-52357
Fax:	+49 (0)30 55 00 54-52459
E-Mail:	Friedhelm.Leverkus@pfizer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tofacitinib ist eine niedermolekulare Verbindung mit einem Molekulargewicht von 312,4 g/mol als freie Base und 504,5 g/mol als Citratsalz. Die Strukturformel ist in Abbildung 1 dargestellt.

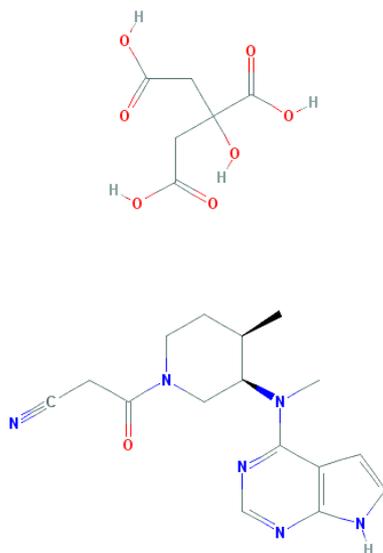


Abbildung 1: Strukturformel von Tofacitinibcitrat.

Tofacitinib ist ein oral anzuwendender Wirkstoff mit immunmodulierender Wirkung aus der Klasse der Januskinase (JAK)-Inhibitoren und besitzt einen in der Therapie der Psoriasis-Arthritis (PsA) und Colitis ulcerosa (CU) neuartigen Wirkmechanismus, gekennzeichnet durch eine starke und selektive Inhibition der JAK-Familie, bestehend aus den Tyrosinkinasen (TYK) JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2. Diese sind an der Signaltransduktion proinflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt und spielen bei der Pathogenese der PsA und der CU eine wichtige Rolle. Die Hemmung von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib dämpft die Signalübertragung von Interleukinen (IL) und von Typ-I- und Typ-II-Interferonen, was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat.

Tofacitinib ist bisher der einzige Wirkstoff mit diesem Wirkmechanismus, der in der Europäischen Union (EU) für die Behandlung der PsA und der CU zugelassen ist.

Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Zur oralen medikamentösen Therapie der aktiven PsA stehen bisher, mit Ausnahme von Apremilast, nur Therapien zur Verfügung, welche eine unspezifische systemische Hemmung des Entzündungsgeschehens bewirken. Dies erfolgt durch Hemmung der DNA-Synthese und die damit unterbundene Proliferation aktivierter Lymphozyten durch konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD) (Methotrexat und Leflunomid).

Des Weiteren stehen parenteral zu verabreichende zielgerichtete biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD) mit folgenden Wirkmechanismen zur Verfügung:

- die Hemmung des Tumornekrosefaktor (TNF)- α (durch TNF- α -Inhibitoren – Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab)
- die Hemmung der proinflammatorischen Zytokine (durch IL-12/IL-23-Inhibitoren - Ustekinumab und IL-17-Inhibitoren - Secukinumab und Ixekizumab)
- die Hemmung der T-Lymphozyten-abhängigen Immunantwort und Entzündung (durch Abatacept).

Der Phosphodiesterase 4 (PDE-4)-Inhibitor Apremilast ist neben Tofacitinib die einzige orale zielgerichtete Therapie in der Behandlung der aktiven PsA und bewirkt über die PDE-4-Hemmung die intrazelluläre Modulation eines Netzwerks pro- und antiinflammatorischer Mediatoren über intrazelluläres zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) in Entzündungszellen, wodurch es zur Downregulation der Entzündungsreaktion kommt.

Anwendungsgebiet B (mittelschwere bis schwere CU)

Zur medikamentösen Therapie der mittelschweren bis schweren aktiven CU stehen bisher, mit Ausnahme von Vedolizumab, nur Therapien zur Verfügung, welche eine systemische Hemmung des Entzündungsgeschehens über TNF- α bewirken. Dazu zählen die TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Golimumab. Vedolizumab bindet spezifisch im Darm an das aus α 4-Integrin und β 7-Integrin bestehende Heterodimer und unterbricht dadurch die über das mucosal addressin cellular adhesion molecule (MAdCAM)-1/ α 4 β 7-vermittelte Adhäsion der Lymphozyten am Endothel. Folglich können keine Lymphozyten mehr in das entzündete Darmgewebe migrieren, wodurch die ortsständige Entzündung abklingt. Allen Therapien ist gemein, dass sie parenteral appliziert werden und für die Bildung neutralisierender Antikörper anfällig sind, wodurch ein Wirkverlust verursacht wird.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).“	25. Juni 2018	A
„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).“	31. Juli 2018	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. CU: Colitis ulcerosa; DMARD: Krankheitsmodifizierende Antirheumatika ; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Tofacitinib 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 Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib 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).“	22. März 2017
MTX: Methotrexat; RA: Rheumatoide Arthritis	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	aktive PsA - Zielpopulation	ein Tumornekrosefaktor- α (TNF α)-Inhibitor (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat
	Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation a) Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation b)	
B	mittelschwere bis schwere aktive CU - Zielpopulation	ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)
	Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt (Teilpopulation a): Patienten, die auf ein Biologikum, wie einen TNF- α -Inhibitor oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Teilpopulation b)	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. bDMARD: Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; CU: Colitis ulcerosa; DMARD: Krankheitsmodifizierende Antirheumatika; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor		

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

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummern 2017-B-268 und 2017-B-269) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) u. a. zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" fand für beide Anwendungsgebiete A (aktive PsA) und B (mittelschwere bis schwere aktive CU) am 11. Januar 2018 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 30. Januar 2018 übermittelt.

Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Für das vorliegende Anwendungsgebiet A hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Tofacitinib bestimmt:

Für Teilpopulation a): Patienten „[...]“, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) ansprechen oder diese nicht vertragen haben,[...]:

- ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.“

Für Teilpopulation b): Patienten „[...]“, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, [...]:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.“

Tofacitinib, Golimumab und Infliximab sind laut Fachinformation entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat anzuwenden; für Adalimumab und Etanercept liegt diesbezüglich keine Einschränkung vor.

Dieser Festlegung wird gefolgt.

Anwendungsgebiet B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

Für das vorliegende Anwendungsgebiet B hat der G-BA folgende zVT für Tofacitinib bestimmt:

Für Teilpopulation a): „Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt:

- ein TNF-a-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Teilpopulation b): „Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein Tumornekrosefaktor-alpha-[TNF-a]Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen:

- TNF-a-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)“

Dieser Festlegung wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Aus der systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche sowie den Studien des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich für die Teilpopulation a) eine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte kontrollierte Studie, die die Einschlusskriterien der Studienelektion erfüllt: Studie A3921091 (OPAL BROADEN).

Für die Teilpopulation b) wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert.

Tabelle 1-8: Ergebnisübersicht für Teilpopulation a) aus der Studie OPAL BROADEN im direkten Vergleich zwischen Tofacitinib und der zVT Adalimumab auf Endpunktebene

Auswertung	Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität	
Krankheitsaktivität	
▪ <i>Krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität</i>	
CPDAI \leq 2 (Remission)	RR: 0,40 [0,13; 1,22]; p=0,1077
CPDAI \leq 4 (LDA)	RR: 0,99 [0,61; 1,61]; p=0,9697
Veränderung des CPDAI	MWD: -0,29 [-1,34; 0,76]; p=0,5910

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung	Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
	Subgruppenfaktor Region: Interaktionstest p=0,0001 Westeuropa: MWD: 0,47 [-2,80; 3,74]; p=0,7797 Russland und Osteuropa: MWD: 0,52 [-0,70; 1,75]; p=0,4026 Rest der Welt: MWD: -3,92 [-5,57; -2,26]; p<0,0001 Hedges' g: -1,59 [-2,46; -0,71]; p=0,0010
MDA	RR: 0,94 [0,67; 1,33]; p=0,7371
PASDAS \leq 2,4 (Remission)	RR: 0,84 [0,54; 1,29]; p=0,4204
PASDAS \leq 3,2 (LDA)	RR: 1,10 [0,82; 1,46]; p=0,5338
Veränderung des PASDAS	MWD: -0,07 [-0,49; 0,37]; p=0,7685 Subgruppenfaktor Region: Interaktionstest p=0,0241 Westeuropa: MWD: 1,00 [0,15; 1,85]; p=0,0210 Hedges' g: 0,85 [-0,06; 1,76]; p=0,0664 Russland und Osteuropa: MWD: -0,02 [-0,49; 0,45]; p=0,9209 Rest der Welt: MWD: -1,02 [-2,31; 0,27]; p=0,1226
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Rheumatologische Krankheitsaktivität</i> 	
DAS28-3 (CRP) \leq 3,2	RR: 0,95 [0,79; 1,14]; p=0,5887
Veränderung des DAS28-3 (CRP)	MWD: -0,05 [-0,37; 0,26]; p=0,7410
ACR70	RR: 0,80 [0,51; 1,26]; p=0,3316
PsARC	RR: 0,99 [0,81; 1,21]; p=0,9259

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung	Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
PsAJAI ≥ 5	RR: 1,11 [0,94; 1,31]; p=0,2051 Subgruppenfaktor Alter: Interaktionstest p=0,0299 Alter <60 Jahre: RR: 1,03 [0,87; 1,22]; p=0,7468 Alter ≥ 60 Jahre: RR: 2,28 [1,08; 4,82]; p=0,0310
Mittlerer PsAJAI	MWD: 0,02 [-0,65; 0,69]; p=0,9504
DAREA/DAPSA $\leq 3,3$ (Remission)	RR: 0,44 [0,23; 0,84]; p=0,0131
DAREA/DAPSA ≤ 15 (MDA)	RR: 0,93 [0,73; 1,17]; p=0,5288
Veränderung des DAREA/DAPSA	MWD: -7,15 [-12,30; -1,99]; p=0,0066 Hedges' g: -0,40 [-0,69; -0,11]; p=0,0079
Rheumatologische Endpunkte	
Veränderung der TJC68	MWD: -3,36 [-6,45; -0,27]; p=0,0331
Veränderung der SJC66	MWD: -3,41 [-5,64; -1,18]; p=0,0027
	Subgruppenfaktor Baseline PASDAS: Interaktionstest p=0,0044 Baseline PASDAS <5,4: MWD: 0,43 [-1,58; 2,45]; p=0,6739 Baseline PASDAS $\geq 5,4$: MWD: 4,66 [-7,53; -1,79]; p=0,0015
Veränderung der PAAP	MWD: -6,16 [-14,01; 1,69]; p=0,1241
Veränderung der PtGA-Arthritis	MWD: -3,92 [-11,65; 3,81]; p=0,3198
Veränderung der PGJS/PtGA-PsA	MWD: -4,32 [-12,42; 3,77]; p=0,2950
Veränderung der PGJS-Psoriasis	MWD: -0,94 [-9,48; 7,61]; p=0,8300

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung	Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Veränderung der PGJS-Arthritis	MWD: -7,17 [-15,05; 0,71]; p=0,0743
<i>Dermatologische Endpunkte</i>	
PASI75	RR: 1,06 [0,77; 1,46]; p=0,7199
PASI100	RR: 1,37 [0,84; 2,24]; p=0,2130
NAPSI75	RR: 0,95 [0,69; 1,30]; p=0,7369
NAPSI100	RR: 0,90 [0,65; 1,26]; p=0,5383
ISI ≥ 4 (Responderanalyse)	RR: 1,15 [0,72; 1,83]; p=0,5558
Veränderung des ISI	MWD: -0,46 [-1,26; 0,34]; p=0,2615
<i>Funktionsstatus</i>	
HAQ-DI; Verbesserung $\geq 0,22$	RR: 1,26 [1,002; 1,59]; p=0,0476
HAQ-DI; Verbesserung $\geq 0,35$	RR: 1,29 [0,98; 1,68]; p=0,0674
FACIT-F; Verbesserung ≥ 4	RR: 1,10 [0,86; 1,41]; p=0,4538
Veränderung des FACIT-F	MWD: 1,51 [-1,29; 4,32]; p=0,2909
<i>Gesundheitszustand</i>	
Veränderung des EQ-5D VAS	MWD: 6,03 [-0,41; 12,47]; p=0,0665
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	
SF-36 (Körperlicher Komponentenscore); Verbesserung ≥ 5	RR: 1,05 [0,80; 1,37]; p=0,7323
SF-36 (Psychischer Komponentenscore); Verbesserung ≥ 5	RR: 1,12 [0,80; 1,57]; p=0,5178

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung	Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse	
Mortalität	n. b. (keine Ereignisse)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR: 0,93 [0,77; 1,11]; p=0,3999 Subgruppenfaktor Baseline PASDAS: Interaktionstest p=0,0135 Baseline PASDAS <5,4: RR: 1,30 [0,94; 1,80]; p=0,1076 Baseline PASDAS ≥5,4: RR: 0,80 [0,64; 0,99]; p=0,0440
Gefäßerkrankungen (SOC)	RR: 0,11 [0,01; 0,85]; p=0,0347
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR: 0,88 [0,35; 2,20]; p=0,7850
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen	RR: 1,49 [0,43; 5,12]; p=0,5301
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ¹	RR: 0,94 [0,67; 1,33]; p=0,7371 Subgruppenfaktor Alter: Interaktionstest p=0,0212 Alter <60 Jahre: RR: 1,14 [0,79; 1,66]; p=0,4833 Alter ≥60 Jahre: RR: 0,40 [0,18; 0,8998]; p=0,0268
Schwere Infektionen	n. b. (keine Ereignisse)
Herpes Zoster	RR: 4,95 [0,24; 101,97]; p=0,2998
Tuberkulose	n. b. (keine Ereignisse)
Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)	RR: 6,94 [0,36; 132,65]; p=0,1984

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung	Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Nicht-Melanom-Hautkrebs	n. b. (keine Ereignisse)
MACE	RR: 0,20 [0,01; 4,08]; p=0,2942
Gastrointestinale Perforation	n. b. (keine Ereignisse)
Erhöhte Leberwerte	RR: 0,33 [0,09; 1,19]; p=0,0895
Erhöhte Kreatininwerte im Blut	n. b. (keine Ereignisse)
Neutropenie	n. b. (keine Ereignisse)
Lymphopenie	n. b. (keine Ereignisse)
Anämie	RR: 0,33 [0,04; 3,12]; p=0,3339
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse (SMQ)	RR: 0,14 [0,01; 2,71]; p=0,1941
Gastrointestinale Perforation (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)
Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)
Hämatopoietische Erythropenie (SMQ)	RR: 0,33 [0,04; 3,12]; p=0,3339
Hämatopoietische Leukopenie (SMQ)	RR: 1,98 [0,18; 21,52]; p=0,5742
Malignitäten (SMQ)	RR: 6,94 [0,36; 132,65]; p=0,1984
Maligne Tumoren der Haut (SMQ)	RR: 2,97 [0,12; 72,15]; p=0,5032

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung	Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Tumoren der Haut nicht spezifizierter Malignität (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)
Maligne Lymphome (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie OPAL BROADEN (vgl. Modul 5)</p> <p>1: Entspricht der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</p> <p>ACR: American College of Rheumatology response criteria; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; DAS: Disease activity score; EQ-5D: Euro Quality of Life Questionnaire; FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue scale; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; ISI: Itch severity index; KI: Konfidenzintervall; LDA: Niedrige Krankheitsaktivität; MACE: Major adverse cardiovascular events; MDA: Minimale Krankheitsaktivität; MWD: Mittelwertdifferenz; NAPSI: Nail psoriasis severity index; PAAP: Patient’s assessment of arthritis pain; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PASI: Psoriasis area and severity index; PGJS: Patient’s global joint and skin assessment; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsAJAI: Psoriasis arthritis joint activity index; PsARC: Psoriatic arthritis response criteria; PT: Preferred term; PtGA: Patient’s global assessment; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short form 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen; SOC: Systemorganklasse; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Anwendungsgebiet B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib wurden für keine der beiden Teilpopulationen a) und b) relevante direkt vergleichende Studien identifiziert. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber einer der benannten zVT war aufgrund des Studiendesigns der Studie OCTAVE SUSTAIN (vgl. Modul 4 Abschnitt 4.3.2.1.5) nicht möglich.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	aktive PsA - Zielpopulation	
	Teilpopulation a) Teilpopulation b)	ja nein
B	mittelschwere bis schwere aktive CU - Zielpopulation	
	Teilpopulation a) Teilpopulation b)	nein nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
CU: Colitis ulcerosa; PsA: Psoriasis-Arthritis

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

Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Ableitung des Zusatznutzens für Teilpopulation a)

Für die Bestimmung der Krankheitsaktivität der PsA wurden verschiedene kombinierte Scores verwendet, um eine Veränderung in dem vielseitigen Erscheinungsbild der PsA adäquat abbilden und bewerten zu können. Die krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität wird dabei durch den Composite psoriatic disease activity index (CPDAI), die Minimal disease activity (MDA) und den Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) beschrieben. Die Scores Disease activity score (DAS)28-3 (CRP), American College of Rheumatology (ACR 70), Psoriatic arthritis response criteria (PsARC), Psoriasis arthritis joint activity index (PsAJAI) und Disease activity index for reactive arthritis (DAREA)/Disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA) bilden die rheumatologische Krankheitsaktivität ab.

Krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität

Bei den drei krankheitsdomänen-übergreifenden Krankheitsaktivitätsscores (CPDAI, MDA und PASDAS) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tofacitinib und Adalimumab. Daher ergibt sich für die krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Rheumatologische Krankheitsaktivität

Bei vier der fünf kombinierten Scores zur Beschreibung der rheumatologischen Krankheitsaktivität zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab. Für den Score DAREA/DAPSA zeigte sich lediglich für das Erreichen der Remission ($\leq 3,3$) ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib (Relatives Risiko (RR): 0,44 [0,23; 0,84]; $p=0,0131$). Für das Erreichen einer MDA (≤ 15) lag jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die stetige Analyse des DAREA/DAPSA zeigte wiederum einen signifikanten Vorteil zugunsten von Tofacitinib (MWD: -7,15 [-12,30; -1,99]; $p=0,0066$; Hedges' g: -0,40 [-0,69; -0,11]; $p=0,0079$). Für den Endpunkt DAREA/DAPSA ergibt sich in der gemeinsamen Betrachtung der unterschiedlichen Analysen kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab. Für die rheumatologische Krankheitsaktivität gibt es insgesamt somit keine Hinweise darauf, dass ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab vorliegt.

Rheumatologische Endpunkte

Für die Endpunkte Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (tender joint counts, TJC68) und Anzahl geschwollener Gelenke (swollen joint counts, SJC66) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib (TJC: MWD: -3,36 [-6,45; -0,27]; $p=0,0331$ und SJC66: MWD: -3,41 [-5,64; -1,18]; $p=0,0027$). Eine Verringerung der joint counts um ein Gelenk ist durch den Patienten spürbar und kann somit als klinisch relevant betrachtet werden. Die klinische Relevanz wird bestätigt durch den signifikanten Vorteil bei der Betrachtung des Funktionsniveaus, gemessen mittels des health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI). Für den TJC68 wird daher ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Für die Veränderung der SJC66 wurde eine Effektmodifikation durch den Baseline PASDAS identifiziert. Für Patienten mit einem Baseline PASDAS $\geq 5,4$ zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -4,66 [-7,53; -1,79]; $p=0,0015$). Für den SJC66 wird daher ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten mit einem Baseline PASDAS $\geq 5,4$ abgeleitet.

Bei Betrachtung der rheumatologischen Endpunkte Patient's assessment of arthritis pain (PAAP), Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PtGA)-Arthritis und Patient's global joint and skin assessment (PGJS) (PGJS/PtGA-PsA, PGJS-Psoriasis, PGJS-Arthritis) ergaben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab. Insgesamt ergibt sich somit in der Kategorie der rheumatologischen Endpunkte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Dermatologische Endpunkte

Für die dermatologischen Endpunkte (Psoriasis area and severity index (PASI)75, PASI100, Nail psoriasis severity index (NAPSI)75, NAPSI100, Itch severity index (ISI)) ergaben sich weder Vor- noch Nachteile von Tofacitinib gegenüber Adalimumab, weshalb in dieser Kategorie kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib vorliegt.

Funktionsstatus

In der Kategorie Funktionsstatus zeigte sich für die Verbesserung des HAQ-DI ($\geq 0,22$) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib (RR: 1,26 [1,002; 1,59]; $p=0,0476$) und für die Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,35$ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Der HAQ-DI beschreibt die Fähigkeit des Patienten, grundlegende alltägliche Tätigkeiten zu verrichten. Sind diese Fähigkeiten wesentlich beeinträchtigt, ist der Patient im Alltag permanent auf fremde Hilfe angewiesen und nicht mehr in der Lage, ein selbstständiges und selbstbestimmtes Leben zu führen. Der HAQ-DI ist daher der Endpunktkategorie Schwerwiegende Symptome zuzuordnen. Es ergibt sich daher aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils bei der Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Für den Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale (FACIT-F) ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen. Insgesamt ergibt sich somit in der Kategorie Funktionsstatus ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Gesundheitszustand

Für die Endpunktkategorie Gesundheitszustand, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Euro quality of life questionnaire (EQ-5D), zeigte sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des Short form 36 (SF-36), zeigte sich weder im körperlichen noch im psychischen Komponentenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab. Für die Lebensqualität ergibt sich daher kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Verträglichkeit

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme trat ein Todesfall auf.

Für die Verträglichkeit wurde für die Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse (UE), Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und Therapieabbrüche aufgrund von UE kein signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab festgestellt.

Für die Systemorganklasse (SOC) Gefäßerkrankungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (RR: 0,11 [0,01; 0,85]; $p=0,0347$). Insbesondere Gefäßerkrankungen wie Bluthochdruck und Phlebitiden erhöhen unbehandelt das kardiovaskuläre Risiko der Patienten. Aufgrund der guten Behandlungsmöglichkeiten wird

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dieses UE zu den nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen gezählt. Somit ergibt sich für den Endpunkt Gefäßerkrankungen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigten sich für die Gesamtpopulation jeweils keine statistisch signifikanten Effekte zwischen Tofacitinib und Adalimumab. Die Analyse der ausgewählten Standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ) zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab.

Für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen, welche auch zu der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zählt, zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Alter. Für Patienten ≥ 60 Jahre ist der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,40 [0,18; 0,8998]; $p=0,0268$). Daher wird für Patienten ≥ 60 Jahre ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

In der Gesamtschau der Endpunktkategorie Verträglichkeit ergibt sich unter Berücksichtigung des geringen Zusatznutzens von Tofacitinib in der SOC Gefäßerkrankungen und des geringen Zusatznutzens für ältere Patienten in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ohne sonstige Nachteile in den anderen Verträglichkeitsendpunkten ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Tabelle 1-10: Übersicht über den Zusatznutzen nach Endpunkt für die Teilpopulation a)

Auswertung	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Veränderung der TJC68	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Veränderung der SJC66	Baseline PASDAS $\geq 5,4$: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
HAQ-DI	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen (SOC)	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ¹	Alter ≥ 60 Jahre: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
1: Entspricht der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SOC: Systemorganklasse; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	

Gesamtfazit des Zusatznutzens für Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Da für die Teilpopulation b) keine geeigneten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich gegenüber einer der benannten zVT identifiziert wurden, wird im Folgenden nur der Zusatznutzen für die Teilpopulation a) abgeleitet.

Die klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität und langfristige Freiheit von Symptomen ist in dem chronischen Krankheitsbild der PsA oberstes Ziel der Therapie.

In der Teilpopulation a) zeigten sich in den Endpunkten TJC68 und SJC66 Vorteile bei der Verbesserung der Gelenksymptomatik. Für die anderen rheumatologischen und dermatologischen Endpunkte sowie für den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder auf einen geringeren Nutzen von Tofacitinib gegenüber der zVT Adalimumab festgestellt werden. Die beobachteten Vorteile bestätigen sich bei der Betrachtung des Funktionsniveaus, gemessen mittels HAQ-DI.

Bei Betrachtung der Verträglichkeit zeigten sich in keinem Endpunkt Hinweise auf einen Schaden von Tofacitinib gegenüber Adalimumab; im Gegenteil, für die SOC Gefäßerkrankungen liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab vor. Die Entzündungsprozesse bei Autoimmunerkrankungen stellen einen zentralen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, somit spiegelt die Reduktion des Risikos für Gefäßerkrankungen auch die beobachteten Ergebnisse bei der Krankheitsaktivität wider. Des Weiteren liegt für ältere Patienten ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen vor.

In der Gesamtschau ergibt sich somit für die Teilpopulation a) durch die beobachteten Vorteile bei den Endpunkten Krankheitsaktivität und Funktionsstatus, bei leicht verbesserter Verträglichkeit, ein ***Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*** von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Anwendungsgebiet B (moderate bis schwere aktive CU)

Es ergibt sich aufgrund fehlender Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich gegenüber einer der benannten zVT kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib. Der ***Zusatznutzen*** wird somit ***nicht beansprucht***.

Insgesamt besteht bei diesen Patienten ein hoher bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf, zu dessen Deckung Tofacitinib beitragen kann. Tofacitinib ist ein oral anzuwendendes zielgerichtetes synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (tsDMARD). Die pharmakologische Hemmung des JAK-Signalweges ist ein neuartiger Wirkmechanismus und repräsentiert einen neuen Wirkansatz in dieser Indikation. Tofacitinib ist bisher der einzige Wirkstoff mit diesem Wirkmechanismus, der in der EU für die Behandlung der CU und auch der PsA zugelassen ist. Placebokontrollierte Phase-III-Studien konnten die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten zeigen, die auf Biologika (CU)/bDMARD (PsA) oder auf konventionelle Therapie (CU) unzureichend angesprochen haben. Dies lässt, zusammen mit der unkomplizierten oralen Einnahmeform, eine hohe Akzeptanz bei den Patienten erwarten. Tofacitinib stellt somit, gerade vor dem Hintergrund des dargelegten Bedarfs, einen weiteren wichtigen Baustein in der Therapielandschaft der CU und PsA dar. Dieser Auffassung ist

auch das CHMP, welches einen signifikanten klinischen Nutzen von Tofacitinib gegenüber bestehenden Therapien zur Behandlung der CU bestätigte.

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

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

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

Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Die PsA ist eine multifaktorielle und progressive, systemisch-entzündliche chronisch-entzündliche Erkrankung des Bewegungsapparates, die in der Regel mit einer Psoriasis vulgaris der Haut und/oder der Nägel assoziiert ist. Das klinische Erscheinungsbild ist sehr heterogen: Wesentliche Manifestationen sind die periphere und/oder axiale Arthritis sowie schmerzhafte Entzündungen der Sehnenscheiden, Sehnenansätze (Enthesitis) oder auch ganzer Finger (Daktylitis). In den meisten Fällen (ca. 70-80%) geht die Psoriasis der Gelenkentzündung um etwa 10-15 Jahre voraus. Sie kann aber auch gleichzeitig (ca. 15%) oder später (ca. 10-15%) auftreten. Die häufig auftretenden erkrankungsbedingten Komorbiditäten und Symptome führen zusätzlich zu großen funktionellen Einschränkungen und kosmetischen Beeinträchtigungen, was eine hohe Einbuße an Lebensqualität sowie psychische Belastung und erhöhte Mortalität mit sich zieht.

Die komplette Remission der PsA in allen Erkrankungsdomänen ist eher selten erreichbar. Eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität stellt somit ein zur Remission optimales, alternatives Ziel dar.

Die PsA tritt bei ca. 0,2% der deutschen Bevölkerung, meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, auf. Zwischen Männern und Frauen gibt es hinsichtlich der Prävalenz kaum Unterschiede.

Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets sind erwachsene Patienten mit einer aktiven PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Behandlung unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es werden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

- Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation a))

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation b)).

Anwendungsgebiet B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

Die CU ist eine rezidivierende oder kontinuierlich bestehende chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED). Die meisten Neuerkrankungen werden bei vergleichsweise jungen Menschen (zwischen 15-25 Jahren) beobachtet. Dies ist für die Betroffenen gleichbedeutend mit einem erheblichen Leidensdruck, da die Erkrankung - auch aufgrund der limitierten Behandlungsmöglichkeiten - in der Regel lebenslang bestehen bleibt. Die CU tritt in beiden Geschlechtern in etwa gleich häufig auf. Charakteristisch für eine CU ist, dass die Erkrankung im Allgemeinen schubweise verläuft, mit Phasen relativer Erleichterung (Remission), die sich mit akuten Schüben (u.a. mit Bauchkrämpfen und blutigem Durchfall) abwechseln. Neben der eigentlichen physischen Krankheitslast beeinträchtigt eine CU auch die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen der Betroffenen, sowie deren Fähigkeit, ihren Lebensalltag zu bewältigen. Letzteres bezieht sich neben der Teilnahme am alltäglichen sozialen Leben auch in erheblichem Maße auf die Fähigkeit, die täglichen Pflichten (z. B. beruflicher oder auch schulischer Art) erfüllen zu können.

Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets sind vorbehandelte Patienten, die eine mittelschwere bis schwere aktive CU zeigen. Tofacitinib ist gemäß Indikation nach Vorbehandlung durch konventionelle Therapien oder nach konventioneller Therapie und anschließender Behandlung mit einem Biologikum angezeigt. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Tofacitinib besteht dabei aus zwei Teilpopulationen:

- Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt (Teilpopulation a)).
- Patienten, die auf ein Biologikum, wie einen TNF- α -Inhibitor oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Teilpopulation b)).

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

Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Der therapeutische Bedarf ist aufgrund der belastenden Symptomatik, der im Verlauf der chronischen Erkrankung zunehmenden, zum Teil erheblichen physischen und psychischen, Einschränkungen und der damit verbundenen verminderten Lebensqualität sehr hoch.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung benötigen die Patienten eine langfristige Behandlung. Eine notwendige Langzeittherapie ist jedoch oftmals durch auftretende Kontraindikationen, Wechselwirkungen, Wirksamkeitsverlust und Nebenwirkungen nicht möglich.

Dazu kommt der heterogene Charakter der Erkrankung. Keine der Behandlungsoptionen, die momentan in der EU zugelassen sind, reicht aus, um auf Dauer ein vollständiges Ansprechen bzw. eine MDA in allen Erkrankungsdomänen zu gewährleisten. Obwohl bereits einige Therapiealternativen verfügbar sind, sowohl konventionelle als auch biologische systemische Therapien, weisen diese Limitationen auf, die eine Langzeitbehandlung dieser chronischen Erkrankungen erschweren. Um eine stabile und langfristige Krankheitskontrolle und Langzeitsicherheit der Patienten zu erreichen, besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an zusätzlichen und sicheren Therapiealternativen, die eine stabile Wirksamkeit und ein akzeptables Sicherheitsprofil bieten.

Anwendungsgebiet B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

Die CU ist eine schwere chronische Erkrankung, deren Verlauf nicht vorhersagbar ist und die den Patienten über Jahrzehnte hinweg physisch und psychisch stark belasten kann. Auch die therapieassoziierten Nebenwirkungen (z. B. durch unterstützende Therapie mit Glukokortikoiden) stellen eine zusätzliche Belastung dar. Mit der Dauer der Krankheitsgeschichte steigt auch das Risiko, eine schwerwiegende Komplikation wie schwere rektale Blutungen, toxisches Megakolon, Durchbruch (Perforation) des Darms oder die Ausbildung eines Kolorektalkarzinoms zu entwickeln.

Das primäre Therapieziel bei der Behandlung der CU ist ein schnelles Erreichen und eine lange Aufrechterhaltung der (kortikosteroidfreien) Remission, um die Lebensqualität zu verbessern und das Krebsrisiko zu minimieren. Versagt die medikamentöse Therapie und tritt eine Komplikation oder Malignität auf, so wird eine Operation unumgänglich. Dies betrifft im Verlauf der CU etwa ein Viertel der Patienten. Die Kolektomie stellt für Patienten, nicht zuletzt wegen des erhöhten Risikos postoperativer Komplikationen, eine große Hürde dar und kommt in Frage, wenn alle anderen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind.

In Deutschland stehen aus der Gruppe der Biologika die TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab und Golimumab und der $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Inhibitor Vedolizumab für die Therapie der mittelschweren bis schweren aktiven CU zur Verfügung.

Aufgrund von Kontraindikationen, primärem und sekundärem Therapieversagen, insbesondere der TNF- α -Inhibitoren, stehen die zugelassenen Wirkstoffe nicht allen Patienten zur Verfügung. Der langfristige Erhalt des Ansprechens bleibt mit allen bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen aus. Somit besteht auch weiterhin ein hoher Bedarf an weiteren zielgerichteten Therapien mit alternativen Wirkprinzipien, die vorwiegend eine lokale immunsuppressive Wirkung haben und möglichst keine systemischen unerwünschten Wirkungen hervorrufen und um die Entscheidung für eine Kolektomie so lang wie möglich hinauszuzögern.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tofacitinib

Die zentrale Rolle des JAK/STAT-Signalwegs in der Entstehung und Aufrechterhaltung chronisch-entzündlicher Erkrankungen wie der PsA und der CU legt nahe, dass durch die spezifische Hemmung von JAK durch Tofacitinib immunvermittelte Erkrankungsprozesse beeinflusst und der Zyklus der chronischen Entzündung in den jeweiligen Zielgeweben durchbrochen werden kann. Dadurch wird die Bildung proinflammatorischer Zytokine z. B. in Immunzellen (T- oder B-Zellen), aber auch in erkrankungsspezifischen Effektorzellen (wie z. B. Keratinozyten, Osteozyten, intestinale Epithelzellen) herunterreguliert. Da es sich um ein sogenanntes „small molecule“ handelt, besteht keine Gefahr, dass Resistenzmechanismen, z. B. durch Antikörperbildung, welche bei den Biologika wesentlich zum sekundären Wirkverlust beitragen, auch bei Tofacitinib greifen. Damit bietet Tofacitinib eine wichtige Erweiterung der derzeitig verfügbaren medikamentösen Behandlungsoptionen sowohl in der PsA als auch in der CU. Ebenfalls eröffnet die orale Applikationsform die Möglichkeit, auch Patienten mit einer Aversion gegenüber einer parenteralen Applikation eine Therapieoption zu bieten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation Mittelwert (Min – Max)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	aktive PsA - Zielpopulation	27.929 (23.362-32.554)
	Teilpopulation a)	14.100 (11.717-16.542)
	Teilpopulation b)	13.829 (11.645-16.012)
B	mittelschwere bis schwere CU - Zielpopulation	13.180 (5.366–24.976)
	Teilpopulation a)	8.699 (3.542–16.484)
	Teilpopulation b)	4.481 (1.825–8.492)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum; PsA: Psoriasis-Arthritis		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV Mittelwert (Min – Max)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	aktive PsA – Zielpopulation	Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Nicht zutreffend	27.929 (23.362-32.554)
	Teilpopulation a)	Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	gering	14.100 (11.717-16.542)
	Teilpopulation b)	Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben,.	Zusatznutzen nicht belegt	13.829 (11.645-16.012)
B	mittelschwere bis schwere aktive CU – Zielpopulation	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	Nicht zutreffend	13.180 (5.366-24.976)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV Mittelwert (Min – Max)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	Teilpopulation a)	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Zusatznutzen nicht belegt	8.699 (3.542-16.484)
	Teilpopulation b)	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum, wie einen TNF- α -Inhibitor oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Zusatznutzen nicht belegt	4.481 (1.825-8.492)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 CU: Colitis ulcerosa; bDMARD: Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; DMARD: Krankheitsmodifizierende Antirheumatika; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro Mittelwert (Min – Max)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	aktive PsA - Zielpopulation	AK: 15.544,07 ZK: 192,20 Summe: 15.736,27	439.498.186,62 (367.630.657,59– 512.278.419,10)
B	Mittelschwere bis schwere aktive CU - Zielpopulation	<u>Induktionsjahr:</u> AK: 17.916,95 ZK: 192,20 Summe: 18.109,15	<u>Induktionsjahr:</u> 238.678.597,00 (97.173.698,90– 452.294.130,40)
		<u>Folgejahre:</u> AK: 15.545,35 ZK: 192,20 Summe: 15.737,55	<u>Folgejahre:</u> 207.420.909,00 (84.447.693,30– 393.061.048,80)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AK: Arzneimittelkosten; CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum; PsA: Psoriasis-Arthritis; ZK: Zusatzkosten			

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro, Mittelwert (Min – Max)
646.919.095,62 (452.078.350,89-905.339.467,90)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro Mittelwert (Min – Max)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation a)	Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	AK: 15.544,07 ZK: 192,20 Summe: 15.736,27	221.881.357,42 (184.381.834,39 -260.309.320,17)
B	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
AK: Arzneimittelkosten; DMARD: Krankheitsmodifizierende Antirheumatika, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;
Max: Maximum; Min: Minimum; ZK: Zusatzkosten

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro, Mittelwert (Min – Max)
221.881.357,42 ^a (184.381.834,39-260.309.320,17)
a: Anwendungsgebiet A, Teilpopulation a) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro Mittelwert (Min – Max)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	aktive PsA – Zielpopulation	Adalimumab	aktive PsA – Zielpopulation	AK: 21.381,10 ZK: 203,72 Summe: 21.584,82	602.842.437,78 (504.264.564,84 -702.672.230,28)
		Etanercept		AK: 17.295,20 ZK: 150,20 Summe: 17.445,40	487.232.576,60 (407.559.434,80 -567.917.551,60)
		Golimumab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)		AK: 20.029,08 ZK: 203,72 Summe: 20.232,80	565.081.871,20 (472.678.673,60 -658.658.571,20)
		Infliximab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)		AK: 23.712,00 ZK: 670,52 Summe: 24.382,52	627.771.555,96 (525.117.229,06 -731.729.572,59)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patienten- gruppe	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro Mittelwert (Min – Max)
Kodie- rung ^a	Kurzbe- zeichnung				
		MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Infliximab und Golimumab) ^b		AK: 52,06 – 180,28 ZK: 39,66 Summe: 91,72 – 219,94	2.561.714,91- 6.142.815,98 (2.142.818,71- 5.138.331,73 – 2.985.931,01- 7.160.056,98)
B	mittelschwere bis schwere aktive CU – Zielpopulation	Adalimumab	mittelschwere bis schwere aktive CU – Zielpopulation	<u>Induktionsjahr:</u> AK: 25.492,85 ZK: 203,72 Summe: 25.696,57 <u>Folgejahre:</u> AK: 21.381,10 ZK: 203,72 Summe: 21.584,82	<u>Induktionsjahr:</u> 338.680.792,60 (137.887.794,62 -641.797.532,32) <u>Folgejahre:</u> 284.487.927,60 (115.824.144,12 -539.102.464,32)
		Golimumab		<i>gewichtetes Mittel:</i> <u>Induktionsjahr:</u> AK: 27.316,03 ZK: 216,14 Summe: 27.532,17 <u>Folgejahre:</u> AK: 23.255,84 ZK: 209,93 Summe: 23.465,77	<i>gewichtetes Mittel:</i> <u>Induktionsjahr:</u> 362.873.943,14 (147.737.600,82 -687.643.369,02) <u>Folgejahre:</u> 309.278.797,33 (125.917.300,95 -586.080.974,36)
		Infliximab		<u>Induktionsjahr:</u> AK: 21.471,40 ZK: 902,40 Summe: 22.373,80 <u>Folgejahre:</u> AK: 17.445,51 ZK: 670,52 Summe: 18.116,03	<u>Induktionsjahr:</u> 294.886.662,91 (120.057.802,21 -558.807.988,84) <u>Folgejahre:</u> 238.769.291,22 (97.210.623,42 -452.465.995,25)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro Mittelwert (Min – Max)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	Teilpopulation b)	Vedolizumab	Teilpopulation b)	<u>Induktionsjahr:</u> AK: 19.111,28 ZK: 773,20 Summe: 19.884,48 <u>Folgejahre:</u> AK: 15.527,92 ZK: 541,32 Summe: 16.069,24	<u>Induktionsjahr:</u> 89.102.354,88 (36.289.176,00 -168.859.004,16) <u>Folgejahre:</u> 72.006.242,04 (29.326.353,88 -136.459.943,62)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Bei der Kombinationstherapie von MTX mit Tofacitinib, Infliximab und Golimumab entfallen die zusätzlichen GKV-Kosten des Tests auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie), da dieser auch bei den Kombinationspartnern notwendig ist.</p> <p>AK: Arzneimittelkosten; CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; ZK: Zusatzkosten</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan von Tofacitinib beschrieben. Es sind aktuell keine über die in den Produktinformationen spezifizierten Routinepharmakovigilanzaktivitäten hinausgehenden, zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen erforderlich.

Dosierung

Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg oral zweimal täglich.

Anwendungsgebiet B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

Die empfohlene Dosis zur Einleitung der Therapie beträgt zweimal täglich 10 mg oral über einen Zeitraum von 8 Wochen und zweimal täglich 5 mg für die Erhaltungstherapie.

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken haben, können Tofacitinib-Tabletten zerkleinert mit Wasser einnehmen.

Dosisanpassung

Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat nicht erforderlich.

Anwendungsgebiet B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

Bei Patienten, bei denen bis Woche 8 kein ausreichender Therapieerfolg erzielt wird, kann die Einleitungs-dosis von zweimal täglich 10 mg um weitere 8 Wochen verlängert werden (insgesamt 16 Wochen), gefolgt von zweimal täglich 5 mg als Erhaltungstherapie. Bei Patienten, die bis Woche 16 keinen Therapieerfolg zeigen, sollte die Einleitungstherapie mit Tofacitinib beendet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei einigen Patienten, z. B. solchen, bei denen eine vorhergehende Therapie mit TNF- α -Antagonisten versagt hatte, sollte in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit zweimal täglich 10 mg in der Erhaltungsphase fortzusetzen, um den Therapieeffekt aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Patienten, bei denen das Ansprechen während der Erhaltungstherapie mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib nachlässt, könnten von einer Dosiserhöhung auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib profitieren.

Bei Patienten, die auf eine Behandlung mit Tofacitinib angesprochen haben, können Kortikosteroide gemäß Behandlungsstandard reduziert und/oder abgesetzt werden.

Erneute Behandlung bei CU

Falls die Therapie unterbrochen wird, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Tofacitinib in Betracht gezogen werden. Sofern es zu einem Verlust des Ansprechens kam, kann eine erneute Einleitung der Therapie mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erwogen werden. In klinischen Studien wurde die Behandlung bis zu 1 Jahr lang unterbrochen. Die Wirksamkeit kann durch 8-wöchige Behandlung mit zweimal täglich 10 mg wieder erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

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

Bei dosisbezogenen anomalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung richten sich nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) unter 750 Zellen/mm³ oder einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ oder Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

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 Tofacitinib-Dosis sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angegebene Dosis bei normaler Nierenfunktion 5 mg zweimal täglich beträgt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angegebene Dosis bei normaler Nierenfunktion 10 mg zweimal täglich

beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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, wenn die angegebene Dosis bei normaler Leberfunktion 5 mg zweimal täglich beträgt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angegebene Dosis bei normaler Leberfunktion 10 mg zweimal täglich beträgt. Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Anwendungsgebiete A (aktive PsA) und B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendungsgebiete A (aktive PsA) und B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

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