

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tofacitinib (XELJANZ<sup>®</sup>)*

Pfizer Pharma GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Limited

### **Modul 3 A**

*Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis in Kombination  
mit Methotrexat bei erwachsenen Patienten, die auf eine  
vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische  
Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht  
vertragen haben*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
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 .....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	84
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	91
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	92
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	94
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	94
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	105
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	105
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	109
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	112
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	112
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	112

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: CASPAR-Kriterien zur Diagnose einer PsA .....	20
Tabelle 3-2: In Verbindung mit dem Primärkode (L40.5†) stehende Sterncodes für die PsA .....	22
Tabelle 3-3: Administrative Prävalenz der PsA (ICD-10-Code L40.5) in Deutschland.....	27
Tabelle 3-4: Anzahl erwachsener Patienten mit einer PsA Erkrankung .....	29
Tabelle 3-5: Berechnung der Prävalenz der PsA unter Annahme einer jährlichen Steigerung um 1,1% .....	30
Tabelle 3-6: Fünf-Jahres-Prognosen für die Prävalenz der aktiven PsA .....	31
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-8: Anzahl erwachsener Patienten mit einer aktiven PsA, die mit einem bDMARD behandelt werden.....	34
Tabelle 3-9: Anteil der Patienten, die auf eine bDMARD-Therapie nicht angesprochen haben .....	34
Tabelle 3-10: Anzahl erwachsener Patienten mit einer PsA, die auf eine bDMARD-Therapie nicht angesprochen haben – Teilpopulation b.....	35
Tabelle 3-11: Anzahl erwachsener Patienten mit einer PsA, die eine DMARD-Therapie erhalten haben .....	36
Tabelle 3-12: Anzahl erwachsener Patienten mit einer PsA, die eine nicht-biologische DMARD-Therapie erhalten haben .....	37
Tabelle 3-13: Anteilswert der PsA-Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben .....	37
Tabelle 3-14: Anzahl erwachsener Patienten mit einer aktiven PsA, die auf eine vorhergehende Therapie mit nicht-biologischen DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben - Teilpopulation a).....	38
Tabelle 3-15: Herleitung der Anzahl erwachsener Patienten in der Zielpopulation .....	40
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	75
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	76
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	79
Tabelle 3-25: Angaben zu Kontraindikationen und Therapieanpassungen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	85
Tabelle 3-26: Niedrige absolute Lymphozytenzahl .....	95
Tabelle 3-27: Niedrige absolute Neutrophilenzahl .....	95
Tabelle 3-28: Niedriger Hämoglobinwert .....	96
Tabelle 3-29: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion.....	97
Tabelle 3-30: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion .....	97
Tabelle 3-31: Tofacitinib Risk-Management-Plan – Risikominimierungs-Maßnahmen.....	109

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation .....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American College of Rheumatology
AK	Arzneimittelkosten
ALC	Absolute lymphocyte count (absolute Lymphozytenzahl)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute neutrophil count (absoluten Neutrophilenzahl)
ARTIS	Antirheumatic Therapies in Sweden
AS	Ankylosierende Spondylitis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code/Klassifikation
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
bDMARD	Biologische DMARD
BID	Zweimal täglich
BIODABASER	Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas
BMI	Body Mass Index
BSRBR	British Society for Rheumatology Biologics Register
CASPAR	Classification-Criteria for Psoriasis Arthritis
CCP-Antikörper	Antikörper gegen das zyklische citrullinierte Peptid
CPDAI	Composite Psoriatic Disease Activity Index
csDMARD	Konventionelle synthetische DMARD
CRP	C-reaktives Protein
CTLA	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein)
CU	Colitis ulcerosa
CYP	Cytochrom P450
DAPSA	Disease Activity in Psoriatic Arthritis
DAS	Disease Activity Score
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMARD	Krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (disease-

	modifying anti-rheumatic drugs)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
GT	Glutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Histokompatibilitätsantigen (human leukocyte antigen)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDL	Lipoprotein-Cholesterin niedriger Dichte (low-density lipoprotein)
MDA	Minimal disease activity (niedrige Erkrankungsaktivität)
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	Methotrexat

NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OA	Entzündliche Osteoarthritis
PASDAS	Psoriatic Arthritis Disease Activity Score
PDE	Phosphodiesterase
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsAJAI	Psoriasis Arthritis Joint Activity Index
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rheumatoide Arthritis
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
RMP	Risiko-Management-Plan (risk-management-plan)
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	Zielgerichtetes synthetisches DMARD (targeted synthetic DMARD)
VZV	Varicella-Zoster-Virus
ZK	Zusatzkosten
ZNS	Zentrales Nervensystem
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.*

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (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 (1).

Entsprechend der zugelassenen Indikation für Tofacitinib ist für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu berücksichtigen, welche Klasse an Therapeutika die Patienten bereits erhalten haben bevor wegen unzureichenden therapeutischen Erfolgs ein Therapiewechsel angezeigt ist. Innerhalb der Gruppe der erwachsenen Patienten mit PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, werden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

- Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit nicht-biologischen DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
  - Als zVT wurde für diese Patientenpopulation Adalimumab gewählt.
- Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
  - Für diese Patientenpopulation wurde keine zVT ausgewählt, da keine Studie für den Nachweis eines Zusatznutzens vorgelegt wird.

### 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).*

#### Ergebnis der G-BA-Beratung

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2017-B-269) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) u. a. zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" fand am 11. Januar 2018 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 30. Januar 2018 übermittelt (2).

Der G-BA hat folgende zVT für Tofacitinib in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet A bestimmt:

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, ist:

- 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.

Die Geschäftsstelle erläutert die Herleitung der zVT auf der Grundlage des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung des G-BA wie folgt (2):

(...)

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung der Psoriasis Arthritis kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel je nach Schweregrad der Erkrankung nicht-steroidale Antirheumatika, klassische DMARDs, Biologika und Glukokortikoide infrage. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) ansprechen, liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor. Nichtsteroidale Antirheumatika, klassische DMARDs und Kortikosteroide wurden bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt, da das Anwendungsgebiet von Tofacitinib ein unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit, der DMARDs voraussetzt. Patienten, die für einen Wechsel auf ein weiteres csDMARD infrage kommen, werden vor dem Hintergrund der geplanten Kombinationstherapie von Tofacitinib mit einem csDMARD hier nicht betrachtet.

zu Patientenpopulation a)

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf einer vorhergehende Therapie mit nicht-biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, liegt beurteilbare Evidenz für die Behandlung mit Biologika vor. Anhand der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlung in Leitlinien (siehe European League Against Rheumatism (EULAR) 2016, (3)) ist unter den TNF- $\alpha$ -Hemmern (Etanercept, Infliximab, Adalimumab und Golimumab) kein klinischer Vorteil für einen der Wirkstoffe abzuleiten, der eine Präferenz bei der Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie stützen würde. Die Wirkstoffe Ustekinumab und Certolizumab Pegol erhielten im Jahr 2013 die europäische Zulassung in der Indikation Psoriasis Arthritis; die Wirkstoffe Apremilast und Secukinumab können in Deutschland seit 2015 zur Therapie der aktiven Psoriasis Arthritis eingesetzt werden. Für diese vier zuletzt genannten Substanzen liegen gegenwärtig noch keine hinreichenden Daten aus der klinischen Praxis vor, so dass der therapeutische Stellenwert dieser in der Versorgung noch neuen Behandlungsoptionen derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Für Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit nicht-biologischen DMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben, werden deshalb die Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab, ggf. in Kombination mit Methotrexat als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

zu Patientenpopulation b)

Für Patienten, die nur unzureichend auf eine Therapie mit einem bDMARD (ggf. in Kombinationstherapie mit Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen, ist ein Wechsel unter den Wirkstoffen Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab, ggf. in Kombination mit Methotrexat angezeigt. Dieser Wechsel auf einen anderen TNF- $\alpha$ -Hemmer wird u. a. in der Leitlinie der EULAR (2016, (3)) empfohlen. Im gesamten vorliegenden Evidenzkörper kann auf für diese Therapiesituation keine Priorisierung für einen der oben genannten TNF- $\alpha$ -Hemmer abgeleitet werden.

Dieser Festlegung zur zVT wurde gefolgt.

*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.*

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Tofacitinib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde (2). Als weitere Quellen dienen indikationsrelevante Empfehlungen sowie die Fachinformationen der indikationsrelevanten Medikationen.

### **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. Pfizer Ltd. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2018. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-269 vom 12.02.2018 - Tofacitinib zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis. 2018.
3. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(3):499-510. Epub 2015/12/09.

## **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.*

Die PsA ist eine progressive 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 (Tenosynovitis (1)), Sehnenansätze (Enthesitis (2)) oder auch ganzer Finger (Daktylitis (3)). Des Weiteren leiden die Patienten an einer Psoriasis, einer entzündliche Hauterkrankung mit schuppenden und teilweise juckenden Rötungen der Haut (4). Auch die Nägel können bei der PsA betroffen sein (5).

Die PsA tritt bei geschätzt 0,2% der Bevölkerung auf (6). Zwischen Männern und Frauen gibt es hinsichtlich der Prävalenz kaum Unterschiede (vgl. Abschnitt 3.2.3). Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, jedoch häufiger zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr; selten tritt die PsA auch bei Kindern und Jugendlichen auf (7-10).

### **Ätiologie und Pathogenese**

Die genauen Ursachen für die Entstehung der PsA sind noch nicht vollständig geklärt. Sie wird jedoch – ebenso wie zum Beispiel die rheumatoide Arthritis (RA) und die Plaque-Psoriasis – den immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen zugeordnet. Risikofaktoren für die Entstehung einer PsA sind genetische Prädisposition, Umwelteinflüsse und der Lebensstil.

Die genetische Veranlagung zeigt sich durch das gehäuft familiäre Auftreten: Studien zeigen, dass die Vererbbarkeit von PsA ca. drei- bis fünfmal höher ist als bei Psoriasis. Bei etwa 40% der Patienten gibt es weitere Betroffene innerhalb der Verwandtschaft ersten Grades. Als wesentliches Indiz für eine erbliche Prädisposition gilt der genetische Marker HLA-B27 (Histokompatibilitätsantigen, human leukocyte antigen) (11). Dieser ist bei bis zu 20% der PsA-Patienten mit Beteiligung des Achsenskeletts positiv. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass auch andere HLA-B-Allele innerhalb des Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex, MHC) spezifisch ein Risiko für PsA vermitteln (12).

Als Autoimmunerkrankung ist das überaktive Immunsystem des Körpers eine der wichtigsten Ursachen der PsA. Ausgelöst werden kann die Erkrankung durch äußere Faktoren, wie Infektionen, Traumata oder mechanischen Stress, aber auch durch Umwelteinflüsse, Übergewicht, Medikamente, Alkohol oder Tabak (13-16). Diese Trigger können sowohl die Krankheit selbst als auch die Schübe auslösen. Warum es bei manchen Patienten zum Ausbruch der PsA kommt und bei anderen nicht, ist jedoch weitgehend unbekannt. Aus noch ungeklärten Gründen kommt es durch diese Faktoren zu einer Überaktivierung des

Immunsystems, das sich dann gegen körpereigene Strukturen richtet und Entzündungsprozesse an den Gelenken in Gang setzt. Untersuchungen ergaben, dass auch besonders häufig ein besonderer Typ von Streptokokken mit der Auslösung bzw. mit Rückfällen von Psoriasis in Verbindung steht. Diese Bakterien können im sich in die Zellen der Rachen- oder Gaumenmandeln (Tonsillen) einschleusen und bleiben dadurch im Körper präsent. So führen sie zu wiederholten Krankheitsschüben, auf die das Immunsystem reagiert. Es wird vermutet, dass dabei durch sogenannte Kreuzreaktionen versehentlich Antikörper gebildet werden, die sich gegen körpereigenes Gewebe richten, z. B. gegen die Haut (17). Eine Besonderheit ist auch die Auslösung von Schuppenflechtenherden durch mechanische oder physikalische Reizungen der Haut, z. B. starkes Kratzen, oder durch Verletzungen (13). Danach kann sich etwa 10 bis 14 Tage später an dieser Stelle ein Psoriasis-Herd entwickeln („Körbner-Phänomen“).

Die Pathogenese der einzelnen klinischen Manifestationen beruht dabei jeweils auf der zytokinvermittelten Infiltration dendritischer Zellen, aktivierter B- und T-Zellen, Makrophagen und Neutrophilen in Zielgewebe (Knochen, Synovia, Sehnen, Haut und Nägel). Gewebespezifische „homing“-Rezeptoren, wie z. B. das kutane lymphozytenassoziierte Antigen (cutaneous lymphocyte antigen) in der Haut, aktivieren spezifische T-Helferzellen (Th)-1 und Th17-Zellen, die dann in das jeweilige Gewebe einwandern (18, 19). Ausgelöst wird die Erkrankung demnach durch die Fehlregulation des Immunsystems und einer damit verbundenen Überexpression verschiedener proinflammatorischer Zytokine. Die aktivierten Immunzellen sezernieren entzündungsfördernde Zytokine wie z. B. TNF- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , Interleukin 17 (IL-17), IL-22, IL-23, IL-12 und IL-1 $\beta$ , bei deren Übertragung insbesondere der Januskinase (JAK)/ Signal transducers and activators of transcription (STAT)-Weg eine zentrale Rolle spielt (vgl. Modul 2, Abschnitt 2.1.2, (20-25)).

### **Verlauf der Erkrankung**

Bei der PsA handelt es sich um eine chronische, unheilbare Erkrankung. Nicht nur das klinische Erscheinungsbild ist sehr heterogen, auch der Verlauf der Erkrankung variiert sehr stark von Patient zu Patient. Zwischen einzelnen Schüben können symptomfreie Pausen auftreten. Während bei einem Patient nur einzelne Gelenke betroffen sind, können sich beim nächsten Patient im Verlauf der Krankheit weitere Gelenke entzünden. Die meisten Patienten zeigen zuerst Symptome einer Psoriasis und entwickeln zeitgleich (ca. 15% der Patienten) oder später eine Gelenkbeteiligung (ca. 70 bis 80% der Patienten). Bei einigen Patienten können jedoch auch die Gelenksymptome zuerst auftreten (10 bis 15% der Patienten) (26). Ein progredienter Verlauf ist durch eine Ausweitung auf eine größere Hautfläche oder weitere Gelenke sowie durch zunehmende Intensität der Symptome charakterisiert. Die Schwere und Progression der Psoriasis ist dabei nicht mit Schwere und Progression der Gelenksymptomatik korreliert (27).

Die Gelenkbeteiligung beschränkt sich häufig zunächst auf wenige (<5) Gelenke, die Anzahl der betroffenen Gelenke nimmt jedoch mit dem weiteren Krankheitsverlauf zu und äußert sich bei 20% aller Patienten als schwerwiegende Erkrankung mit polyartikulärer Gelenkbeteiligung ( $\geq 5$  Gelenke) (7). Sowohl die peripheren Gelenke als auch das

Achsenskelett können betroffen sein, wobei die periphere Erscheinungsform am häufigsten auftritt. Dabei finden sowohl Gelenkdegeneration als auch Knochenneubildung an den Gelenken statt. Ebenfalls treten schmerzhafte Entzündungen der Sehnenscheiden (Tenosynovitis, (1)), Sehnenansätze (Enthesitis, (2)) oder auch eines ganzen Finger- oder Zehenstrahls (Daktylitis, (3)) auf. Folgen dieser chronischen Entzündung sind fortschreitende, irreversible Zerstörung und Deformierung der Gelenke und damit einhergehende Funktionseinschränkungen und Bewegungsschmerzen (28, 29). Ein schwerer Verlauf ist dabei häufiger als bisher angenommen (13). So kommt es bei etwa fünf bis zehn Prozent der Patienten zu schweren mutilierenden Destruktionen vor allem kleiner Gelenke der Finger.

Bei der PsA können alle Formen der Psoriasis auftreten (30). Bei der häufigsten Form, der Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris), kommt es zunächst zu einzelnen erythemato-squamösen Plaques. Diese Veränderungen können jahrelang bestehen oder sich im Verlauf über die gesamte Haut ausbreiten. Diese Ausbreitung ist meist die Folge auslösender äußerer Triggerfaktoren, wie z. B. Infekte, Stress oder Medikamente, die eine Psoriasis provozieren.

Auch eine Nagelbeteiligung ist zwar typisch für die PsA, kann aber unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Bei bis zu 80% der PsA-Patienten liegt eine Nagelpsoriasis vor (31), die abhängig vom Entzündungsort zu unterschiedlichen Nagelveränderungen führen: Tüpfelnägel (punktförmige Dellen in der Nagelplatte), Onycholyse (Ablösung des Nagels), subunguale Hyperkeratose (Verdickung des Nagels), Krümelnägeln oder Verfärbungen der Nägel (Ölflecken) (30, 32). Typischerweise sind gleichzeitig mehrere Nägel beider Hände und Füße betroffen (32, 33). Während leichtere Veränderungen wie Tüpfelnägel und Ölflecken bei mehr als der Hälfte der Betroffenen vorkommen, wird die totale Nageldystrophie mit Zerstörung des Nagels nur bei wenigen Patienten mit schwerer Psoriasis beobachtet.

### ***Komorbiditäten***

Patienten mit Psoriasis entwickeln häufig Komorbiditäten mit teilweise schwerwiegenden Folgen, wie z. B. Adipositas/Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ II, Metabolisches Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall (34-37). Es konnte festgestellt werden, dass PsA-Patienten über einen schlechteren körperlichen Zustand verfügen als die allgemeine Bevölkerung und vergleichbar sind mit Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen, wie Diabetes, Herzerkrankungen, Bluthochdruck, Nieren-, Leber- oder Lungenerkrankung, Osteoarthritis und RA (38, 39). Insbesondere bei Auftreten von kardiovaskulärer Erkrankung als Komorbidität ist die Lebenserwartung der Patienten verkürzt (40, 41). So sind kardiovaskuläre Erkrankungen die vorrangige Todesursache in PsA-Patienten und verantwortlich für 20 bis 56% der Todesfälle (41, 42). Eine frühzeitig einsetzende, ausreichend wirksame Behandlung kann vor diesen Folgen schützen und damit lebenszeitverlängernd wirken (43).

Untersuchungen zeigen, dass die PsA oftmals auch von Erkrankungen des Verdauungstrakts begleitet wird. Patienten mit PsA haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (CU) (44).

Bei sieben bis 15% der PsA-Patienten tritt auch eine Augenbeteiligung auf (45). Die Uveitis ist eine intraokuläre Entzündung der Iris, des Ziliarkörpers und/oder der Choroidea und wird je Lokalisationsort in eine anteriore, intermediäre und posteriore Uveitis unterteilt.

Auch gibt es Hinweise für eine Verbindung mit psychischen Störungen und dem Auftreten von Angstzuständen und Depressionen Mehr als 50% der PsA-Patienten haben mindestens eine Komorbidität (42, 46).

### **Symptomatik**

Unbehandelt oder unzureichend behandelt bedeutet die PsA eine erhebliche gesundheitliche und gesundheitsökonomische Belastung für den einzelnen Patienten sowie für die Gesellschaft.

Die muskuloskelettale Erscheinungsformen der PsA äußern sich durch Steifigkeit, Schmerzen, Schwellung und/oder Druckschmerzempfindlichkeit der geschädigten Gelenke (47, 48). Die von einer Entzündung betroffenen Sehnenansätze, Bänder und auch Gelenkkapseln können ihre Funktion nicht mehr in vollem Umfang ausüben, was nicht nur zu Schmerzen führt, die Gelenke können sich auch versteifen und verformen. Aufgrund der auftretenden Schmerzen und funktionellen Einschränkungen der Gelenke weisen PsA-Patienten eine verringerte Lebensqualität gegenüber Psoriasis-Patienten oder gesunden Kontrollpersonen auf.

Die psoriatischen Hautveränderungen kennzeichnen sich durch Rötung (Erythem), Schuppung (Desquamation) und Verdickung der Haut (Induration). Damit verbunden sein kann starker Juckreiz der betroffenen Stellen (49). Am häufigsten sind die folgenden Körperstellen (Prädilektionsstellen) von Schuppenflechtenherden betroffen: Streckseiten der Arme, Handrücken, Knie, tiefer Rücken/Gesäß, Kopfhaut, Bauchnabel und Körperfalten (z. B. die Analfalte), jedoch kann jede andere Körperstelle betroffen sein (30, 50). Die visuell sichtbaren Psoriasis-Symptome und der Juckreiz tragen zusätzlich zu den physischen und psychischen Belastungen der Patienten bei und verursachen soziale Probleme im Alltag (7, 51).

Gerade auch die Nagelbeteiligung darf nicht unterschätzt werden. Die Nägel schützen die sensiblen Fingerspitzen und verbessern die sehr präzise Beweglichkeit der Finger, vor allem beim Handhaben von kleinen Objekten. Patienten mit Nagelerkrankungen können hier massive Bewegungseinschränkungen und Schmerzen haben (32). Handlungsbedarf besteht oft auch wegen der vom Patienten als belastend erlebten kosmetischen Beeinträchtigung: die unansehnlichen, oft auch schmerzhaften Nagelveränderungen belasten die Betroffenen auch psychisch stark und sie ziehen sich zurück.

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 (42, 51-53). Die Patienten fühlen sich stigmatisiert und im sozialen Umfeld stark verunsichert und ziehen sich zurück. Durch die wachsenden Funktionseinschränkungen sowie die ständigen Schmerzen, die Schlafstörungen und die Müdigkeit sowie die zunehmenden Angstgefühle fühlen sich die betroffenen Patienten häufig nicht dazu in der Lage, einem Beruf nachzugehen. Eine lange Krankheitsdauer wirkt sich nachweislich negativ auf die Beschäftigung aus. Neben der direkten finanziellen Belastung für den Patienten kommt es dadurch indirekt auch zu einer ökonomischen Belastung für die Gesellschaft (42).

### **Diagnostik**

Eine PsA ist im Frühstadium nur schwer nachweisbar und kann aufgrund ähnlicher Symptomatik leicht mit anderen rheumatischen Erkrankungen verwechselt werden. Bei 70 bis 80% der Patienten tritt die PsA auf, nachdem sie bereits viele Jahre unter einer Psoriasis leiden. Bei etwa 10 bis 15% beginnt die Erkrankung ohne die typischen Hautsymptome, was die Diagnostik nochmals erschwert. Bedingt durch das heterogene Erkrankungsmuster und die fehlenden serologischen Tests wird eine PsA häufig erst sehr spät oder gar nicht in Psoriasis-Patienten diagnostiziert (35). Aufgrund der progressiven und irreversiblen Zerstörung der Gelenke, der reduzierten Funktionalität und Lebensqualität und der erhöhten Mortalität ist eine frühe Diagnose jedoch essentiell (54). Durch eine rechtzeitige und frühe Diagnose und Therapie zur Kontrolle der Entzündung können weitreichende Gelenkschädigungen und die damit einhergehenden physischen Einschränkungen vermindert werden (52). Eine genaue Diagnose und eine enge Zusammenarbeit von sowohl Rheumatologen als auch Dermatologen ist somit unbedingt erforderlich (30).

### ***Klinische Untersuchung/Anamnese***

Eine detaillierte körperliche Untersuchung und Anamnese über Art und Beginn der Symptome inklusive einer Familienanamnese stellt einen wichtigen Baustein in der Diagnostik der PsA dar (13), zumal eine starke erbliche Prädisposition vorliegt. Dies beinhaltet u. a. Hautveränderungen, Nagelveränderungen, Auftreten von Gelenkschmerzen und/oder Gelenkschwellungen an Extremitäten sowie deren Verteilung oder das Auftreten von Schmerzen im Bereich der Sehnen.

Zur weiteren Diagnose und Abgrenzung zu anderen Erkrankungen ist ein Bildgebungsverfahren notwendig.

### ***Bildgebung***

Mit Hilfe der gängigen bildgebenden Verfahren wie Röntgen, Magnetresonanztomografie (MRT), Ultraschall (Gelenksonographie) und Skelettszintigraphie können bereits bestehende Veränderungen an den betroffenen Gelenkregionen sowie mögliche Entzündungen sichtbar gemacht werden (13). Dabei spielen insbesondere der Ultraschall und das MRT für die Bestimmung von entzündlicher Aktivität ohne radiologische Veränderungen eine große Rolle.

### ***Labordiagnostik***

Die Labordiagnostik kann bei PsA nur Hinweise geben, spezifische Laborbefunde und eindeutige Marker für die Erkrankung gibt es nicht. Dennoch kann sie für die Differentialdiagnose zur Abgrenzung zu anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen sehr hilfreich sein. So ist beispielsweise der Rheumafaktor bei der PsA in der Regel negativ (13). Bei ca. 40% der Patienten werden erhöhte humorale Entzündungswerte, wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein (CRP), beobachtet.

Zum Zweck von klinischen Studien entwickelte und validierte die „Classification Criteria for Psoriatic Arthritis“ (CASPAR)-Studiengruppe Kriterien für die Klassifikation der PsA (55). Neben der aktiven Entzündung des muskuloskelettalen Systems werden hier weitere Kriterien zur Diagnose der PsA verwendet. Die Kriterien sind erfüllt bei Patienten mit einer entzündlichen, artikulären Erkrankung eines Gelenks, der Wirbelsäule oder der Entesen und der Erfüllung von  $\geq 3$  Punkten in den folgenden fünf Kategorien (Tabelle 3-1):

Tabelle 3-1: CASPAR-Kriterien zur Diagnose einer PsA

<b>Voraussetzung: Entzündliche artikuläre Erkrankung (Gelenke, Wirbelsäule, Muskel- und Sehnenansätze) mit <math>\geq 3</math> Punkten von:</b>		<b>Punkte</b>
1	Gegenwärtige Psoriasis (psoriatische Haut- oder Kopfhauterkrankung aktuell vorhanden gemäß Beurteilung durch einen Rheumatologen oder Dermatologen).	2
	Eine Psoriasis in der Eigenanamnese (Psoriasis in der Vorgeschichte, die vom Patienten, Hausarzt, Dermatologen, Rheumatologen oder einer anderen qualifizierten medizinischen Fachperson erhoben wurde).	1
	Psoriasis in der Familienanamnese (Psoriasis in der Vorgeschichte bei einem Verwandten ersten oder zweiten Grades nach den Angaben des Patienten).	1
2	Typische psoriatische Nageldystrophie mit Onycholyse, Tüpfelung und Hyperkeratose, festgestellt bei der aktuellen körperlichen Untersuchung.	1
3	Ein negatives Testergebnis bezüglich des Vorhandenseins des Rheumafaktors durch eine beliebige Methode mit Ausnahme von Latex, bevorzugt jedoch durch ELISA oder Nephelometrie, entsprechend dem Referenzbereich des Labors vor Ort.	1
4	Entweder aktuelle Daktylitis, definiert als Schwellung eines ganzen Fingers/einer ganzen Zehe oder Daktylitis in der Vorgeschichte, die von einem Rheumatologen dokumentiert wurde.	1
5	Radiografische Nachweise einer juxtaartikulären Knochenneubildung, die als unscharf begrenzte Ossifikation in der Nähe von Gelenkrändern (ausgenommen jedoch Osteophytenbildung) auf Röntgenleeraufnahmen der Hand oder des Fußes erscheint.	1
Quelle: nach (55) CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; PsA: Psoriasis-Arthritis		

Die CASPAR-Kriterien resultieren in einer 99%igen Spezifität und 92%igen Sensitivität für das Vorliegen einer PsA und stellen damit die genauesten Klassifizierungskriterien für die PsA dar (55, 56).

Obwohl die CASPAR-Kriterien in Patienten mit langer Erkrankungsdauer entwickelt wurden, zeigen sie auch bei Patienten in frühen Erkrankungsstadien gute Ergebnisse (54, 57-59).

### ***Differentialdiagnose***

Aufgrund des heterogenen Krankheitsmusters und der fehlenden eindeutigen Marker ist eine Abgrenzung der PsA von anderen Gelenkserkrankungen mit ähnlichen Symptomen, wie z. B. von anderen Spondyloarthritiden, insbesondere der RA aber auch der ankylosierenden Spondylitis (AS, Morbus Bechterew) oder der entzündlichen Osteoarthritis (OA), schwierig (13). Hier ist die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Radiologen, Rheumatologen und Dermatologen notwendig. Durch eine Reihe typisch klinischer Befallsmuster lässt sich die PsA abgrenzen (47). Dennoch bleiben die genaue Diagnose und Differentialdiagnose in der Realität eine Herausforderung. Typischerweise sind bei der RA die distalen Interphalangealgelenke nicht befallen, ein symmetrischer transversaler Befall ohne Beteiligung der distalen Interphalangealgelenke ist häufiger. Enthesitis und Daktylitis sowie Wirbelsäulenbeteiligung treten nur selten bei RA auf. Rheumaknoten sowie ein positiver CCP (zyklisches citrulliniertes Peptid)-Antikörpertiter sprechen wiederum für eine RA (33). Nur bei der PsA treten die typischen Haut- und Nagelveränderungen auf, nicht bei RA, AS oder OA. Im Unterschied zu den Wirbelsäulen-Entzündungen beim Morbus Bechterew (AS) folgt die Wirbelbeteiligung bei der PsA einem asymmetrischen Befallsmuster. In aller Regel findet man nur bei der AS einen positiven HLA-B27, Enthesitis und Daktylitis treten jedoch sowohl bei der AS als auch bei der PsA auf (47). Im Gegensatz zur PsA tritt die OA nicht zyklisch auf, sondern kann graduierlich schlimmer werden. Auch bei der OA tritt ein Befall der Gelenke auf, jedoch findet man hier typischerweise Osteophyten (knöcherne Auswüchse) während es bei der PsA zu Gelenksentzündungen kommt (47).

### **Klassifikation der PsA**

#### ***ICD-10***

Die PsA wird systematisch nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (ICD-10-GM), entsprechend des Kreuz-Stern-System des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als sogenannter Kreuz-Code (†) bzw. Primärkode mit L40.5† „Psoriasis-Arthropathie“ verschlüsselt (60). Die Codes M07.0-M07.3 sowie M09.0 dürfen als sogenannte Stern-Codes (\*) nur in Kombination mit dem Primärkode L40.5† verwendet werden. Diese sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: In Verbindung mit dem Primärkode (L40.5†) stehende Sterncodes für die PsA

ICD-10-GM Code	Beschreibung
M07.0*	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica
M07.1*	Arthritis mutilans
M07.2**	Spondylitis psoriatica
M07.3*	Sonstige psoriatische Arthritiden
M09.0**	Juvenile Arthritis bei Psoriasis
† Kreuz-Code = Primärkode	
* Stern-Code = nur in Verbindung mit Primärkode zu verwenden (siehe Kreuz-Stern-System in ICD-10-Klassifikation des DIMDI) (60)	
ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen; PsA: Psoriasis-Arthritis	

### ***Klassifikation nach Schweregrad***

Aufgrund des vielschichtigen Charakters dieser Erkrankung, geprägt durch eine Vielzahl unterschiedlich stark ausgeprägter Symptome, ist eine eindeutige Klassifikation nach Schweregraden schwierig. Die „Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis“ (GRAPPA) veröffentlichte hierfür validierte Kriterien, die eine grobe Einteilung der Krankheitsstadien in mild, mittelschwer und schwer vorschlagen und entsprechende Therapieempfehlungen für diese ausgeben (61). Bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs ist dabei die Beachtung aller möglichen Krankheitsfolgen einschließlich peripherer Gelenkentzündungen, der Wirbelsäulenbeteiligung, einer Enthesitis, Daktylitis, Psoriasis, und einer Nagelbeteiligung erforderlich. Zudem müssen die Auswirkungen der Krankheit und auch die einzelnen unterschiedlichen Ausprägungen auf Schmerzen, Beweglichkeit, Behinderung und Lebensqualität beachtet werden.

### **Therapieziele**

Das primäre Therapieziel bei der PsA ist die Remission oder, wenn dies nicht erreicht werden kann, eine möglichst geringe Krankheitsaktivität in allen Domänen der PsA (62, 63). Darüber hinaus sollen der funktionelle Status und die Lebensqualität optimiert und der strukturelle Schaden so gering wie möglich gehalten werden. Um dies zu erreichen, besteht die Behandlung der vielfältigen Manifestationen der PsA in einer koordinierten Intervention. Dabei wird versucht, möglichst viele bzw. die am schwersten betroffenen Domänen zu adressieren, darunter die periphere und axiale Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, sowie Haut- und Nagelmanifestationen (62). Eine Heilung der PsA ist nicht möglich, wohl aber eine gute Kontrolle der Symptome: Schmerzlinderung (Arthritis, Enthesitis, Spondylitis), Funktionsverbesserung und langfristiger Funktionserhalt, Hemmung der Gelenkdestruktion und Wirbelsäulenankylosierung, Abnahme der psoriatischen Hautsymptome sowie die Maximierung der Lebensqualität. Dies wird vor allem durch die Reduktion der Entzündung erreicht, im Idealfall das Erreichen einer Remission (52). Eine Remission ist definiert als Abwesenheit von signifikanter entzündlicher Krankheitsaktivität, basierend auf klinischen

und laborchemischen Nachweisen, sowie von Enthesitis und/oder Daktylitis (64). Die komplette Remission der PsA in allen Erkrankungsdomänen ist eher selten erreichbar. Eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität (minimal disease activity, MDA) stellt somit ein zur Remission optimales, alternatives Ziel dar (65, 66). Eine MDA liegt dann vor, wenn fünf von sieben Hauptmerkmalen erreicht werden (siehe Modul 4A). Den EULAR-Empfehlungen liegt die sogenannte „Treat-to-Target-Strategie“ zugrunde (64). Demnach sollte nach drei- bis sechs-monatiger Behandlung als Behandlungsziel entweder eine Remission oder aber eine MDA erreicht werden. Patienten sollten in regelmäßigen Abständen beurteilt werden, und falls das definierte Ziel nicht erreicht wird, die Behandlung zur nächsten Stufe des Behandlungsalgorithmus eskaliert werden (67).

Zur Beurteilung der Symptomatik und Einschätzung der Krankheitsaktivität existieren verschiedene Kriterien und Fragebögen, die entweder speziell für die PsA entwickelt wurden (z. B. Psoriasis Arthritis Response Criteria, PsARC) oder ursprünglich für beispielsweise die RA entwickelt und später jedoch für die PsA modifiziert. Die Heterogenität der Erkrankung erfordert die Erfassung der Krankheitsaktivität über die multiplen PsA-Domänen hinweg, um die Wirksamkeit einer Behandlung im Gesamtkontext der Erkrankung beurteilen zu können. Deshalb werden verschiedene kombinierte Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität der PsA herangezogen: Disease Activity Score (DAS)28-3 CRP, American college of rheumatology response criteria (ACR20/50/70 Response), PsARC, Psoriasis Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), MDA, und Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS). Eine detaillierte Beschreibung dieser patientenrelevanten Parameter ist in Modul 4A in diesem Dossier zu finden. Zum klinischen Assessment sollen zudem Patient Reported Outcomes und die Bildgebung sowie die systematische Erfassung und Dokumentation von Übergewicht, metabolischem Syndrom, Gicht, Diabetes, Lebererkrankungen, Depression und Angst gehören (61).

Anders als für die Behandlung der Plaque Psoriasis existiert für die Behandlung der PsA keine deutsche Leitlinie. Maßgebend sind die international anerkannten Empfehlungen, welche von der GRAPPA („Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis“) erstellt wurden (61, 68), sowie die aktuellen Empfehlungen der EULAR (62, 67).

### ***Charakterisierung der Zielpopulation***

Tofacitinib, in Kombination mit MTX, ist eine neue, orale Behandlungsalternative mit selektiv immunmodulierendem Wirkmechanismus für die Therapie der aktiven PsA. Klinische Studien zeigten eine gute, schnell einsetzende und nachhaltige Wirksamkeit von Tofacitinib bei guter Verträglichkeit und Sicherheit (69, 70).

Tofacitinib, in Kombination mit MTX, ist indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Behandlung unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (71). Es werden hierbei zwei Patientenpopulationen unterschieden:

- Patienten in der Indikation, die auf eine vorangegangene Therapie mit nicht-biologischen DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
- Patienten in der Indikation, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Die Größe der Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 abgeleitet.

### **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**

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 sehr hoch.

Das primäre Therapieziel bei der PsA ist die Remission oder, wenn dies nicht erreicht werden kann, eine möglichst geringe Krankheitsaktivität (62, 63).

Durch die in den Gelenken auftretenden Entzündungen können diese massiv geschädigt und unwiederbringlich zerstört werden. Eine rasche Therapie ist daher unbedingt erforderlich. Leitlinienempfehlungen (62, 68) zielen darauf ab, dass Patienten mit einer aktiven PsA die Remissionsphase schnellstmöglich erreichen. Die European Medicines Agency bezieht sich in ihrer Leitlinie darauf, dass sich für PsA, abgestufte Aussagen über die klinische Wirksamkeit anhand unterschiedlicher Beobachtungsdauern ableiten lassen: Induktionsphase, Erhaltungsphase, Langzeiterhaltung der Wirksamkeit und präventiver Effekt (72).

Das schnelle Erreichen einerseits, aber auch die langfristige Erhaltung der Remissionsphase andererseits stellen demnach zwei wichtige Therapieziele in der Behandlung der PsA dar.

#### **In Deutschland zur Verfügung stehende medikamentöse Therapieoptionen**

Aufgrund des heterogenen Charakters der PsA ist häufig eine interdisziplinäre Behandlung notwendig, die auf gemeinsamen Entscheidungen des behandelnden Arztes und des Patienten beruhen sollte (62). Zu Beginn und bis zur Diagnosestellung werden kortisonfreie nicht-steroidale Antiphlogistika zur Schmerzlinderung und Entzündungshemmung verwendet.

Zur weiteren medikamentösen, symptomatischen Therapie der PsA stehen vier pharmakologische und therapeutische Wirkstoffklassen zur Verfügung: nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Analgetika und Glukokortikoid-Injektionen (63, 68). Eine detaillierte Darstellung der in Deutschland zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen findet sich in Modul 2, Abschnitt 2.1.2 dieses Dossiers.

Ist eine Symptombehandlung nicht ausreichend werden DMARD, i. e. zunächst csDMARD, dann bDMARD und zielgerichtete synthetische (targeted synthetic, ts) DMARD, eingesetzt (63, 68). Durch den Einsatz der DMARD sollen die progressive Gelenkzerstörung aufgehalten und die Krankheitssymptomatik sowie Einschränkungen von Funktionalität und Lebensqualität reduziert werden (63). Bis vor kurzem gab es unter den bDMARD nur die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Adalimumab (Humira<sup>®</sup>) (73), Certolizumab Pegol (Cimzia<sup>®</sup>) (74), Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) (75), Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) (76) und Golimumab (Simponi<sup>®</sup>) (77), wenn die csDMARD versagten. In den letzten Jahren kamen der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>) (78), der zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte (CTLA)-4-Agonist Abatacept (ORENCIA<sup>®</sup>) (79) und die IL-17-Inhibitoren Secukinumab (Cosentyx<sup>®</sup>) (80) und Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>) (81) sowie das tsDMARD Apremilast (Otezla<sup>®</sup>) (82) hinzu.

#### ***Leitlinienempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) und der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)***

Die aktuellen Leitlinien der EULAR und der GRAPPA empfehlen ein Therapiekonzept für die PsA (62, 68), das den Schweregrad und die Prognose der Erkrankung zum einen und die vorherrschenden Ausprägungen der Erkrankung berücksichtigt.

Medikamentöse Systemtherapien mit einem csDMARD (Leflunomid, MTX, Ciclosporin) in Kombination mit NSAR bilden die Grundlage der Therapie einer aktiven PsA (62, 68). Als begleitende Therapie sollen lokale Glukokortikoid-Injektionen bzw. mit Vorsicht systemische Glukokortikoide in Betracht gezogen werden (62).

Patienten mit einer peripheren Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf mindestens einen csDMARD sollen eine bDMARD Therapie beginnen (62, 68): in der Regel mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor, alternativ mit einem IL-12/23- oder IL-17-Inhibitor (62). Bei unzureichendem Ansprechen gegenüber einem bDMARD sollte zunächst ein Wechsel auf einen anderen bDMARD, auch eines anderen TNF- $\alpha$ -Inhibitors, erfolgen. Liegen Kontraindikationen gegenüber bDMARD vor, soll auf einen tsDMARD ausgewichen werden (62, 68).

In Patienten mit prädominant axialer aktiver Erkrankung oder mit prädominanter aktiver Enthesitis und unzureichendem Ansprechen auf NSAR kann eine Therapie mit einem bDMARD in Betracht gezogen werden, auch wenn noch keine Behandlung mit einem csDMARD versucht wurde (62, 68). Diese Empfehlung wird mit dem Fehlen eines Wirksamkeitsnachweises für csDMARD für diese Aspekte der PsA begründet (62, 68).

### ***Therapieversagen auf bisherige Behandlungsoptionen***

Entsprechend der EULAR und GRAPPA Leitlinien werden TNF- $\alpha$ -Inhibitoren empfohlen, wenn Patienten unzureichende Antwort auf ein csDMARD hatten (62); im Falle dass diese nicht indiziert sind, kann Ustekinumab, Secukinumab oder Apremilast an deren Stelle treten (62). Bei erhöhtem Risiko für Gelenkzerstörung wird zum sofortigen Einsatz von Interventionen geraten, für die ausreichende Evidenz vorliegt, die progressive Zerstörung aufzuhalten. Dazu zählen sowohl die bDMARD (die TNF- $\alpha$ - und die IL-Inhibitoren) als auch Apremilast.

Bei Patienten, für die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren nicht oder – z. B. durch die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (anti-drug neutralizing antibodies) (83, 84) – nicht mehr wirken, sind die Behandlungsoptionen eingeschränkt. Ein zweiter TNF- $\alpha$ -Inhibitor zeigt oftmals nicht mehr die gleiche Wirksamkeit wie der erste. Zudem wirken die Nicht-TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bDMARD (Ustekinumab und Secukinumab) und auch Apremilast bei TNF- $\alpha$ -Inhibitor-resistenten Populationen weniger als bei TNF- $\alpha$ -Inhibitor-naiven Patienten (70, 85).

### ***Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tofacitinib***

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 Europäischen Union (EU) zugelassen sind, reicht aus um auf Dauer ein vollständiges Ansprechen bzw. eine minimale Krankheitsaktivität bei allen Patienten in allen Krankheitsdomänen zu gewährleisten. bDMARD verfügen zwar über Effektivitätsnachweise in Form von meist placebokontrollierten randomisierten Studien (86), aber in Langzeitstudien wurden Effektivitätsverluste im zeitlichen Verlauf beobachtet, die auf die Bildung von neutralisierenden Antikörpern zurückgeführt werden (87). Selbst wenn Patienten initial sehr gut auf eine Therapie ansprechen und in Remission kommen, kann es zu Rückfällen kommen. 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 in Kombination mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil bieten.

Tofacitinib ist ein oral anzuwendendes tsDMARD das in Kombination mit MTX, angezeigt ist zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. 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 PsA und der CU zugelassen ist. Durch die selektive Blockade der intrazellulären Signalvermittlung reduziert Tofacitinib die Entzündung und damit die Symptome der PsA (69, 70). Dadurch bietet Tofacitinib eine wichtige Erweiterung der

derzeitig verfügbaren medikamentösen Behandlungsoptionen in der PsA. Tofacitinib kann mit dem Ziel eingesetzt werden, eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität oder Remission zu erreichen und die Behandlungsakzeptanz und Adhärenz bei Patienten mit PsA zu verbessern.

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 DMARD 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 PsA. Tofacitinib ist somit in der Lage, einen wichtigen Beitrag zur Linderung des therapeutischen Bedarfs in den Indikationen PsA zu leisten.

### 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.*

#### Prävalenz der PsA

Zur Prävalenz der PsA liegen nur begrenzt Daten vor. Daten zu Prävalenzraten der PsA aus verschiedenen europäischen Ländern variieren sehr stark: von 0,049% (Tschechien), 0,22% (Dänemark) bis zu 0,42% (Italien) (9, 10, 88-90). Die große Variation der Werte liegt an der unterschiedlichen Methodik der Erfassung und Definition der Patientenpopulationen, der Datenerhebung und der Berechnung der Prävalenzraten. Im Durchschnitt ergibt sich eine Prävalenzrate für Europa von etwa 0,2% (6). Für Deutschland variiert die durch Angaben aus der Literatur ermittelte Prävalenzrate von 0,16% bis 0,22% (91-94), was mit der in Europa beobachteten mittleren Prävalenzrate von 0,2% übereinstimmt.

Tabelle 3-3: Administrative Prävalenz der PsA (ICD-10-Code L40.5) in Deutschland

Referenz	Art der Datenerhebung	Prävalenzrate PsA in Gesamtbevölkerung (%)
(92)	Versichertendaten GEK 2005 (Deutschland)	0,18 <sup>a</sup>
(93)	GEK Deutschland 2007 (Deutschland)	0,16 <sup>a</sup>

Referenz	Art der Datenerhebung	Prävalenzrate PsA in Gesamtbevölkerung (%)
(91)	Abrechnungsdaten der Gesundheitsforen Leipzig GmbH 2012 (Deutschland)	0,22
(94)	GKV-Routinedatenanalyse 2010 (aktive PsA) (Deutschland)	0,21
<b>Mittelwert (Min / Max)</b>		<b>0,19 (0,16 / 0,22)</b>
a: Ohne Alterseinschränkung, d. h. auch die weniger betroffenen Kinder und Jugendlichen <18 Jahre wurden berücksichtigt. GEK: Gmünder Ersatzkasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PsA: Psoriasis-Arthritis		

Die ermittelten Prävalenzraten basieren in allen Fällen auf Abrechnungsdaten und umfassen somit nur behandelte und mit einem Diagnosecode erfasste Patienten. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei den erhobenen Zahlen um eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz von PsA handelt (16, 95).

Die Angaben zur Prävalenzrate der PsA in Deutschland basieren auf entsprechenden Beschlüssen des G-BA und Angaben in den Frühen Nutzenbewertungen von Secukinumab und Apremilast (91, 94), sowie auf zusätzlich identifizierten Literaturquellen aus einer orientierenden Literaturrecherche zur Prävalenz der PsA. Auf jeder Herleitungsebene wurde neben dem Mittelwert ein unterer und oberer Wert für die Anzahl der Patienten dargestellt, welcher jeweils den in der Literatur ermittelten kleinsten bzw. größten Wert darstellt, um so auf die Unsicherheit der Prävalenz-Schätzung hinzuweisen.

### ***1.) Anzahl erwachsener Patienten mit einer PsA Erkrankung***

Zur Berechnung der Patientenzahlen wurde als Basis die deutsche Gesamtbevölkerung zum Stichtag 31.12.2015 mit einer Gesamtbevölkerungszahl von 82.175.684 herangezogen (96). Daten einer Routinedatenanalyse der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zeigen, dass die Prävalenzrate der PsA bei Patienten <20 Jahre bei 0,0092% liegt (94). Es wird angenommen, dass der Anteil der 18 bis 19-jährigen Patienten vernachlässigbar gering ist. Wird demnach ein Anteil der Patienten <18 Jahre an der Gesamtzahl der PsA-Patienten von gerundet 0,009% angenommen, so ergeben sich zusammenfassend folgende Patientenzahlen:

Tabelle 3-4: Anzahl erwachsener Patienten mit einer PsA Erkrankung

Art der Datenerhebung	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Administrative Prävalenz: Erhebung anhand von Kassendaten (%)	0,19	0,16	0,22
Anzahl der PsA-Patienten ohne Alterseinschränkung	156.134	131.481	180.787
Anzahl der PsA-Patienten $\geq 18$ Jahre	156.120	131.469	180.770
PsA: Psoriasis-Arthritis			

Quelle: Tabelle 3-3

### **Angaben zu alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Unterschieden der Prävalenz**

Die Geschlechterverteilung scheint hinsichtlich der Prävalenz relativ ausgeglichen (7, 9, 48, 94). Eine dänische Studie ermittelte einen leicht ansteigenden Anteil an Frauen von 50.3% bis 59.2% in den Jahren 1998 bis 2010 (10). Diese Tendenz zu einer leicht erhöhten Prävalenz bei Frauen bestätigen auch die Daten der Gesundheitsforen Leipzig (91). Andere Studien dagegen zeigen eine leicht erhöhte Prävalenz bei Männern (31, 92, 97).

Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, jedoch häufiger zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, mit einem mittleren Alter von etwa 47 Jahren bei Erstdiagnose (7-10). Selten tritt die PsA bei Kindern und Jugendlichen auf, mit steigender Prävalenz im zunehmenden Alter (10, 91, 94).

Für PsA-Patienten wird in verschiedenen Studien ein höheres durchschnittliches Körpergewicht und ein höherer Body Mass Index (BMI) berichtet. In der ADEPT-Studie mit insgesamt 281 Patienten lag das durchschnittliche Körpergewicht bei etwa 85 kg, in den Studien FUTURE I und II mit insgesamt 602 Patienten zwischen 82 und 87 kg (98). Auch in der PsoHealth Studie waren 78,4% der PsA-Patienten übergewichtig oder adipös mit einem durchschnittlichen BMI von 27,8, was bei einer durchschnittlicher Körpergröße von 172 cm einem Gewicht von etwa 82,2 kg entspricht (97). Ein erhöhtes Körpergewicht von durchschnittlich 87,1 kg wurde auch bei den Studienteilnehmern einer Phase III-Studie mit Secukinumab bei PsA beobachtet (85). Auch in der Phase-III-Studie OPAL BROADEN waren 77% der 422 Patienten übergewichtig oder adipös und wiesen ein durchschnittliches Körpergewicht von 82,9 kg und einen durchschnittlichen BMI von 29,0 kg/m<sup>2</sup> auf (99).

### **Inzidenz der PsA**

Zur Inzidenz der PsA in Deutschland liegen wie bei der Prävalenz kaum Daten vor. Publikationen zur Inzidenz in anderen europäischen Ländern berichten von einer variierenden Inzidenz zwischen 0,003% (Griechenland, 1982 bis 2001, (100)), 0,008% (Schweden, 1999 bis 2000, (101)), 0,023% (Finnland, 2000, (102)) und 0,041% (Norwegen, 2006 bis 2008, (103)). Bei einer Routinedatenanalyse der GKV wurde für Vollversicherte (Diagnose in mindestens zwei Quartalen) eine Episoden-Inzidenzrate von 0,02% berechnet (94). Unter der Voraussetzung, dass die Inzidenzraten innerhalb Europas vergleichbar sind, ergibt sich

demnach für die Inzidenz der PsA in Deutschland eine Spanne von 0,003% bis 0,041% mit einem mittleren Wert von 0,019%.

Unter der Annahme, dass etwa 90% aller neu diagnostizierten PsA-Patienten eine aktive Erkrankung haben (31, 94), ergibt sich somit eine Inzidenzrate für die aktive PsA von 0,020% im Mittelwert (Spanne 0,003% bis 0,037%). Aufgrund der fehlenden Daten für Deutschland, die eine genaue Hochrechnung der Inzidenz erlauben, wird auf die Darstellung einer Fünf-Jahres-Prognose der Inzidenz für die PsA verzichtet, da diese mit zu vielen Unsicherheiten behaftet wäre. Es ist aber davon auszugehen, dass sich die Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre nicht wesentlich verändert.

*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.*

### Entwicklung der Prävalenz

Für Deutschland wird mit einer ähnlichen Entwicklung der Prävalenz der PsA wie für die Psoriasis gerechnet, zumal fast alle PsA-Patienten eine begleitende Psoriasis haben und davon ausgegangen werden kann, dass sich der Anteil der Psoriasis-Patienten, die eine PsA entwickeln gegenüber den Vorjahren kaum verändert. Schätzungen gehen für die Psoriasis von einer jährlichen Wachstumsrate von 1,1% zwischen 2010 und 2020 aus (94). Ausgehend von der in der genannten Erhebung der zuletzt publizierten Prävalenz von 0,22 Fällen pro 100.000 Versicherte für das Jahr 2012 (91) ergibt sich daraus beispielhaft für das Jahr 2018 eine Prävalenz von 441 pro 100.000 Versicherte. Dies errechnet sich wie folgt:

Tabelle 3-5: Berechnung der Prävalenz der PsA unter Annahme einer jährlichen Steigerung um 1,1%

Jahr	2005	2007	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Prävalenz pro 100,000 Versicherte</b>	0,18	0,18	0,18	0,18	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,23	0,23

PsA: Psoriasis-Arthritis

Ausgehend von der Schätzzahl von 0,23 pro 100.000 Versicherte für 2018 wiederum errechnen sich für die folgenden fünf Jahre die in Tabelle 3-6 dargestellten prognostizierten 1-Jahresprävalenzen.

Tabelle 3-6: Fünf-Jahres-Prognosen für die Prävalenz der aktiven PsA

	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Prävalenz pro 100,000 Versicherte</b>	0,23	0,24	0,24	0,24	0,25	0,25
PsA: Psoriasis-Arthritis						

Diese Abschätzungen sind mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet. So mag sich die allgemeine Bevölkerungsentwicklung der kommenden Jahre von der der vergangenen Jahre z. B. durch verstärkte Immigration unterscheiden. Auch kann sich die Verfügbarkeit spezifischer Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten und/oder der demographische Wandel in der Gesellschaft (mehr ältere Patienten) auf die Zahl der neudiagnostizierten PsA-Patienten auswirken, also einer höheren Prävalenz, führen. Zudem sind nur wenige Angaben zur Prävalenz der PsA überhaupt vorhanden, daher basieren die Abschätzungen nur auf wenigen Datenpunkten.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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](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 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Tofacitinib <sup>a</sup>	32.142 (26.887-37.465)	27.929 (23.362-32.554)
Teilpopulation a): Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	16.227 (13.484-19.037)	14.100 (11.717-16.542)
Teilpopulation b): Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese(s) nicht vertragen haben	15.915 (13.402-18.428)	13.829 (11.645-16.012)
a: Umfasst alle Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben bDMARD: biologische DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PsA: Psoriasis-Arthritis		

Die ermittelte Anzahl der Patienten, die für den Bereich der GKV zu erwarten sind, liegen damit in dem Bereich, der auch in den beiden Frühen Nutzenbewertungen von Secukinumab (94) Apremilast (91) und Ixekizumab (104) in dieser Indikation bestätigt wurde.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.*

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation werden Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland sowie Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie der PsA und Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed verwendet.

### Zielpopulation gemäß Zulassung

Tofacitinib, in Kombination mit MTX, ist indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Behandlung unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Ausgehend von den in Abschnitt 3.2.3 ermittelten PsA-Patientenzahlen (vgl. Tabelle 3-4) werden im Folgenden für jeden weiteren Schritt die Anteile der Patienten ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patienten vom vorherigen Schritt bezogen (Abbildung 3-1).

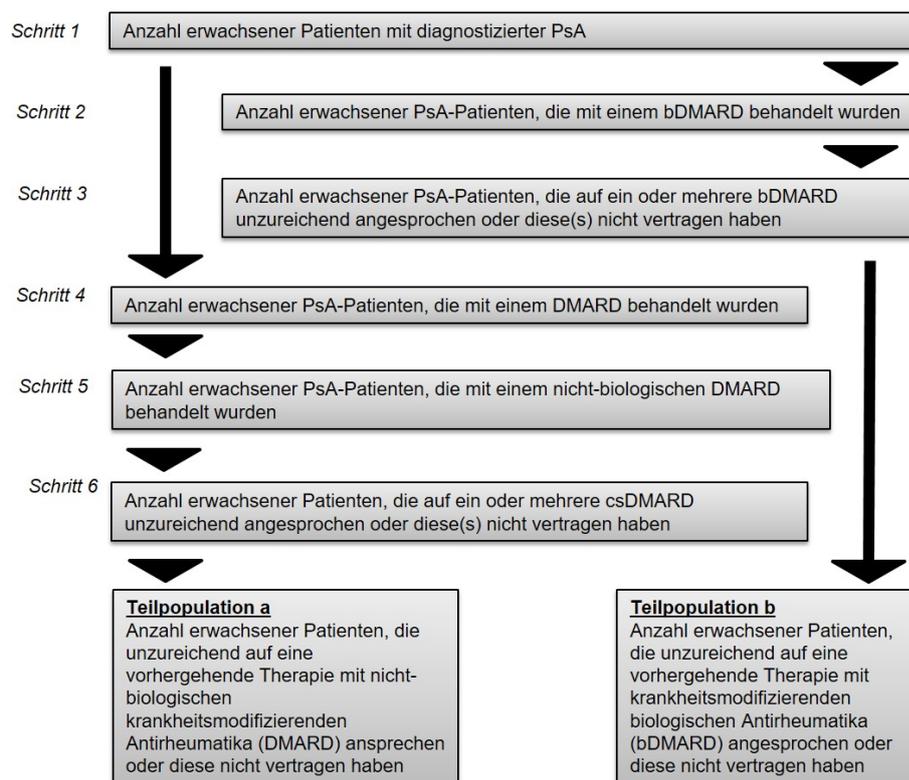


Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

bDMARD: Biologische DMARD; csDMARD: Konventionelle synthetische DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel; PsA: Psoriasis-Arthritis

Insgesamt ergeben sich aus den in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Prävalenzrate 156.120 erwachsene Patienten mit einer PsA (Spanne 131.469 bis 180.770).

### 2.) Anzahl erwachsener Patienten mit PsA, die mit einem biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) behandelt wurden

Abhängig von Krankheitsaktivität, Krankheitscharakteristika und Organbeteiligung (Haut- und Nagelbeteiligung, Daktylitis, Enthesitis) werden PsA-Patienten mit NSAR, Analgetika und Glukokortikoid-Injektionen, csDMARD oder bDMARD behandelt.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in den beiden Teilpopulationen a) und b), wird zunächst der Anteil der PsA-Patienten, die bereits mit einem Biologika behandelt wurden, herangezogen. In einer Krankenkassen-Analyse der Barmer Gmünder Ersatzkasse wurde dieser Anteil mit 13,8% für das Jahr 2014 beziffert (105). Er entspricht dem Anteil der Patienten, die mit einem bDMARD behandelt werden. Als Basis für die in Tabelle 3-8 dargestellten Patientenzahlen wurde die in Schritt 1 in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Zahl erwachsener PsA-Patienten zugrunde gelegt.

Tabelle 3-8: Anzahl erwachsener Patienten mit einer aktiven PsA, die mit einem bDMARD behandelt werden

	<b>Anteilswert</b>	<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
Anteilswert der Patienten, die mit einem Biologika behandelt werden (%)	13,8	13,8	13,8
Anzahl der PsA-Patienten	21.545	18.143	24.946
bDMARD: biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel; PsA: Psoriasis-Arthritis			

Quelle: Tabelle 3-4

### 3.) Anzahl erwachsener Patienten mit PsA, die auf ein bDMARD unzureichend angesprochen oder diese(s) nicht vertragen haben

Zur Berechnung der Patientenzahl mit PsA, die unzureichend auf eine bDMARD-Therapie angesprochen haben, wurden Daten aus den Zulassungsstudien der für PsA zugelassenen Biologika verwendet. Als Ansprechkriterium wurde der ACR70 in Woche 24 verwendet.

Tabelle 3-9: Anteil der Patienten, die auf eine bDMARD-Therapie nicht angesprochen haben

<b>Referenz</b>		<b>Anteil der Patienten mit ACR70 in Woche 24 (%)</b>
(106)	ADEPT-Studie (Adalimumab 40 mg vs. Placebo)	23
(86)	Etanercept 25 mg vs. Placebo	9
(107)	GO-REVEAL-Studie (Golimumab 50 mg vs. Placebo)	19
(108)	PSUMMIT 1 (Ustekinumab 90 mg vs. Placebo)	14
	PSUMMIT 2 (Ustekinumab 90 mg vs. Placebo)	9
(109)	RAPID-PsA (Certolizumab 200 mg vs. Placebo)	28
<b>Mittelwert bDMARD Ansprecher (%)</b>		<b>17</b>
<b>bDMARD Versager (%)</b>		<b>83</b>
ACR70: American college of rheumatology response criteria $\geq 70\%$ bDMARD: biologische DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel		

Zur Berechnung der Anzahl erwachsener Patienten, die eine bDMARD Therapie bekommen, aber bereits in der Vergangenheit auf eine bDMARD-Therapie versagt haben, wurde als Basis die in Schritt 2 ermittelte mittlere Anzahl erwachsener Patienten mit einer PsA, die mit einem bDMARD behandelt wurden von 21.545 (Spanne 18.143 bis 24.946) herangezogen. Diese Patienten entsprechen der Teilpopulation b). Diese Zahl stellt eine Unterschätzung dar, weil Patienten, die aufgrund von Unverträglichkeit einer bDMARD-Therapie nicht erfasst werden.

Demnach ergeben sich für die Teilpopulation b), Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben, eine geschätzte Anzahl von:

Tabelle 3-10: Anzahl erwachsener Patienten mit einer PsA, die auf eine bDMARD-Therapie nicht angesprochen haben – Teilpopulation b

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Anteil der erwachsenen PsA-Patienten, die auf eine bDMARD unzureichend angesprochen haben (%)	83	83	83
Anzahl der PsA-Patienten	17.882	16.058	20.705
Anteil der PsA-Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX entwickeln (%)	11	11	11
Anzahl der PsA-Patienten, mit MTX-Unverträglichkeit	1.967	1.656	2.278
Anzahl der PsA-Patienten in Teilpopulation b)	15.915	13.402	18.428

bDMARD: biologische DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis

Quelle: Tabelle 3-9

Da Tofacitinib nur in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA angezeigt ist, kommen Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber MTX auch nicht für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage und werden deshalb in der Patientenpopulation nicht berücksichtigt.

Die Prävalenz der Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen MTX entwickeln, beträgt 11% (110).

Abzüglich der Patienten, die aufgrund von Unverträglichkeit gegenüber MTX für eine Behandlung mit Tofacitinib nicht in Frage kommen, werden für Teilpopulation b) 15.915 erwachsene Patienten mit einer aktiven PsA (Spanne 13.402 bis 18.428) errechnet, die auf eine bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese(s) nicht vertragen haben.

#### 4.) Anzahl erwachsener Patienten mit PsA, die mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) behandelt wurden

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten, die mit einem csDMARD behandelt wurden, wurde zunächst der Anteil der Patienten bestimmt, der mit einem DMARD – csDMARD oder bDMARD – behandelt wurde. In der Literatur konnten neben den bereits vorliegenden Nutzenbewertungen zu Apremilast in der vorliegenden Indikation keine weiteren geeigneten Quellen identifiziert werden. Dort wird der Anteil der mit einem DMARD behandelten PsA-Patienten  $\geq 18$  Jahre (L40.5) im Betrachtungsjahr 2012 mit 41,84% angegeben (91). Demnach wird im Folgenden für erwachsene Patienten mit einer PsA-Erkrankung mit einer DMARD-Behandlung ein Anteilswert von 41,84% für diesen Herleitungsschritt hinzugezogen (Tabelle 3-11).

Zur Berechnung der Anzahl erwachsener Patienten, die mit einem DMARD behandelt wurden, wurde als Basis die in Schritt 1 ermittelte mittlere Anzahl erwachsener Patienten mit einer PsA ( $\geq 18$  Jahre) von 156.120 (Spanne 131.469 bis 180.770) herangezogen. Demnach ergibt sich bei der Kalkulation die in Tabelle 3-11 geschätzte Anzahl an zu behandelnden PsA-Patienten, mit aktiver Erkrankung.

Tabelle 3-11: Anzahl erwachsener Patienten mit einer PsA, die eine DMARD-Therapie erhalten haben

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Anteil der mit einem DMARD behandelten PsA-Patienten $\geq 18$ Jahre (%)	41,84	41,84	41,84
Anzahl der PsA-Patienten	65.321	55.007	75.634
DMARD: Krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel; PsA: Psoriasis-Arthritis			

Quelle: Tabelle 3-4

Demnach ergeben sich insgesamt 65.321 (Spanne 55.007 bis 75.634) erwachsene Patienten mit einer aktiven PsA, die eine DMARD-Therapie erhalten haben.

#### 5.) Anzahl erwachsener Patienten mit PsA, die mit einem nicht-biologischen DMARD behandelt wurden

Im nächsten Schritt wurde dann von der Gesamtzahl der erwachsenen Patienten mit einer aktiven PsA, die eine DMARD-Therapie (csDMARD oder bDMARD) erhalten haben (Schritt 4), die bereits ermittelte Anzahl der Patienten, die mit einem bDMARD behandelt wurden (Schritt 3), abgezogen.

Demnach ergibt sich bei der Kalkulation die in Tabelle 3-12 geschätzte Anzahl an PsA-Patienten, die mit einem csDMARD behandelt wurden.

Tabelle 3-12: Anzahl erwachsener Patienten mit einer PsA, die eine nicht-biologische DMARD-Therapie erhalten haben

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Anzahl der mit einem DMARD behandelten PsA-Patienten $\geq 18$ Jahre	65.321	55.007	75.634
Anzahl der mit einem bDMARD behandelten PsA-Patienten $\geq 18$ Jahre	21.545	18.143	24.946
Anzahl der mit einem nicht-biologischen DMARD behandelten PsA-Patienten $\geq 18$ Jahre	43.776	36.864	50.688
bDMARD: biologische DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel; PsA: Psoriasis-Arthritis			

Quelle: Tabelle 3-7, Tabelle 3-11

## 6.) Anzahl erwachsener Patienten mit PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit nicht-biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Zur Berechnung der Anzahl an Patienten mit PsA, die unzureichend auf eine csDMARD-Therapie angesprochen haben, wurden erneut Daten aus der Literatur verwendet.

In einer Studie von Kaltwasser et al. (111) zeigten 41,10% der mit Leflunomid behandelten PsA-Patienten kein Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie. In einer Studie von Clegg et al. (112) sprachen 42,20% nicht oder nur unzureichend auf die Behandlung mit Sulfasalazin an.

Tabelle 3-13: Anteilswert der PsA-Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Referenz		Anteil (%)
(111)	Anteil der Nicht-Responder der mit Leflunomid behandelten PsA-Patienten	41,1
(112)	Anteil der Nicht-Responder der mit Sulfasalazin behandelten PsA-Patienten	42,2
<b>Mittelwert (Min / Max)</b>		<b>41,7 (41,1 / 42,2)</b>
DMARD: Krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel; PsA: Psoriasis-Arthritis		

Demnach ergibt sich ein mittlerer Anteilswert von 41,7% (Untergrenze 41,1%, Obergrenze 42,2%) der erwachsenen PsA-Patienten, die auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zur Berechnung der Anzahl erwachsener Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit nicht-biologischen DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wurde als Basis die im vorherigen Schritt ermittelte Anzahl erwachsener Patienten mit einer PsA, die mit einem csDMARD behandelt wurden (43.776 [Spanne 36.864 bis 50.688]), herangezogen. Demnach ergibt sich bei der Kalkulation die in Tabelle 3-14 geschätzte Anzahl an zu behandelnden PsA-Patienten.

Tabelle 3-14: Anzahl erwachsener Patienten mit einer aktiven PsA, die auf eine vorhergehende Therapie mit nicht-biologischen DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben - Teilpopulation a)

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Anteil der mit einem csDMARD behandelten Nicht-Responder (%)	41,7	41,1	42,2
Anzahl der PsA-Patienten	18.233	15.151	21.390
Anteil der PsA-Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX entwickeln (%)	11	11	11
Anzahl der PsA-Patienten, mit MTX-Unverträglichkeit	2.006	1.667	2.353
Anzahl der PsA-Patienten in Teilpopulation a)	16.227	13.484	19.037
csDMARD: konventionelle synthetische DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis			

Quelle: Tabelle 3-11

Da Tofacitinib nur in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA angezeigt ist, kommen Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber MTX auch nicht für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage und werden deshalb in der Patientenpopulation nicht berücksichtigt.

Die Prävalenz der Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen MTX entwickeln, beträgt 11% (110).

Abzüglich der Patienten, die aufgrund von Unverträglichkeit gegenüber MTX für eine Behandlung mit Tofacitinib nicht in Frage kommen, ergeben sich insgesamt 16.227 (Spanne 13.484 bis 19.037) erwachsene Patienten mit einer aktiven PsA, die auf eine vorhergehende Therapie mit nicht-biologischen DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Diese bDMARD-naiven Patienten entsprechen der Teilpopulation a) und kämen theoretisch für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage.

Entsprechend der EULAR-Leitlinien können Patienten nach einer ersten csDMARD-Behandlung direkt eine Behandlung mit einem zweiten csDMARD, z. B. Leflunomid, Sulfasalazin, MTX oder Cyclosporin A, starten, vorausgesetzt, es liegen keine schlechten/negativen prognostischen Faktoren oder keine axiale Erkrankung oder Enthesitis vor (62). Zu den schlechten/negativen prognostischen Faktoren zählen beispielsweise erhöhte Spiegel von Entzündungsmarkern oder hohe Anzahl von Gelenken mit aktiver Erkrankung (68). Dementsprechend handelt es sich bei der Teilpopulation a) um eine Überschätzung, da ein Teil dieser Patienten laut EULAR zunächst ein weiteres csDMARD erhalten könnte. In der Literatur konnte kein zuverlässiger Wert für den Anteil dieser Patienten gefunden werden. In einer Follow-up Studie von Simon et al. (2012) zur Bestimmung klinischer Faktoren, die als Prädiktoren für radiologische Schäden an Händen und Füßen dienen, erhielten von insgesamt 53 vorbehandelten PsA-Patienten 52,8% bzw. 34% zu Baseline eine mittlere bzw. schlechte Gesamtbeurteilung des Arztes (113). Da dieser Anteil aufgrund der geringen Anzahl an Patienten (N=53) in dieser Studie mit einer großen Unsicherheit behaftet ist, wird auf eine Kalkulation im Rahmen der Ableitung der Zielpopulation (113) verzichtet. Es ist jedoch anzunehmen, dass der Anteil der Patienten, die für einen Wechsel auf ein weiteres csDMARD infrage kommen, insgesamt relativ niedrig ist.

Unter Berücksichtigung des zu vernachlässigenden Anteils an Patienten, die nach Versagen oder Unverträglichkeit auf bzw. gegenüber eine csDMARD-Therapie noch für eine zweite csDMARD-Therapie in Frage kommen, stellt die Anzahl der Patienten in der Teilpopulation a) eine Überschätzung dar.

### **7.) Zusammenfassung der Herleitung der Patientenzahlen für die Teilpopulationen a) und b) und Berechnung der gesamten Zielpopulation von Tofacitinib**

In der nachfolgenden Tabelle sind die die Einzelschritte der Herleitung der Zielpopulation nochmals zusammengefasst (

Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Herleitung der Anzahl erwachsener Patienten in der Zielpopulation

		Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Schritt 1	Administrative Prävalenz: Erhebung anhand von Kassendaten (%)	0,19	0,16	0,0022
	Anzahl der PsA-Patienten $\geq 18$ Jahre	156.120	131.469	180.770
Schritt 2	Anteil Patienten mit PsA, die mit einem bDMARD behandelt wurden (%)	13,8	13,8	13,8
	Anzahl der PsA-Patienten	21.545	18.143	24.946
Schritt 3	Anteil der mit einem bDMARD behandelten Nicht-Responder (%)	83	83	83
	Anteil der PsA-Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX entwickeln (%)	11,0	11,0	11,0
	Anzahl der PsA-Patienten, mit MTX-Unverträglichkeit	1.967	1.656	2.278
	Anzahl der PsA-Patienten ( <b>Teilpopulation b</b> )	15.915	13.402	18.428
Schritt 4	Anteil der PsA-Patienten, die mit einem DMARD behandelt wurden (%)	41,84	41,84	41,84
	Anzahl der PsA-Patienten	65.321	55.007	75.634
Schritt 5	Anzahl der PsA-Patienten, die mit einem nicht-biologischen DMARD behandelt wurden <sup>a</sup>	43.776	36.864	50.688
Schritt 6	Anteil der mit einem csDMARD behandelten Nicht-Responder (%)	41,7	41,1	42,2
	Anteil der PsA-Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX entwickeln (%)	11	11	11
	Anzahl der PsA-Patienten, mit MTX-Unverträglichkeit	2.006	1.667	2.353
	Anzahl der PsA-Patienten ( <b>Teilpopulation a</b> )	16.227	13.484	19.037
Schritt 7	<b>Gesamt-Zielpopulation von Tofacitinib (Schritt 3 + Schritt 6)</b>	32.142	26.887	37.465
<sup>a</sup> Differenz aus der Anzahl der Patienten, die mit einem DMARD behandelt wurden (Schritt 4) und der der Anzahl der Patienten, die mit einem bDMARD behandelt wurden (Schritt 2) bDMARD: biologische DMARD; csDMARD: konventionelle synthetische DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis				

## 8.) Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Anzahl der Patienten, die für den Bereich der GKV zu erwarten sind, ergibt sich aus den Anteilen der Patienten der jeweiligen Teilpopulationen a) und b), die gesetzlich krankenversichert sind. Die Summe der Teilpopulationen a) und b) stellt die

Gesamt-Zielpopulation von Tofacitinib dar. Der Anteil der GKV-Versicherten wurde auf Basis der aktuellsten Übersicht „Kennzahlen und Faustformeln“ (114) ermittelt. Für das Jahr 2016 waren gemäß dieser Veröffentlichung 71.405.000 Personen GKV-versichert. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung mit 82.175.684 Menschen zum Stichtag 31.12.2015 (96) entspricht dies einem Anteil von 86,89%. Betrachtet man den Anteil der GKV-Versicherten in den vorangegangenen Jahren, so ist zu beobachten, dass dieser sich nahezu nicht geändert hat, so dass auch für das Jahr 2018 ein GKV-Anteilswert von 86,89% angenommen wurde. Des Weiteren unterliegt das Heranziehen dieses Wertes der Annahme, dass er über die Altersgruppen hinweg als konstant betrachtet werden kann.

Unter Verwendung dieses Anteilswerts von 86,89% und der ermittelten Gesamt-Zielpopulation von 32.142 Patienten (Spanne 26.887 bis 37.465) (

Tabelle 3-15) ergibt sich somit eine GKV-Zielpopulation von 27.929 Patienten (Spanne 23.362 bis 32.554). Für die Teilpopulation a) ergibt sich eine Population von 14.100 Patienten (Spanne 11.717 bis 16.542) und für die Teilpopulation b) von 13.829 Patienten (Spanne 11.645 bis 16.012).

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem 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)
bDMARD: biologische DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PsA: Psoriasis-Arthritis			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Es konnte für die Teilpopulation a), welche die in Abschnitt 3.2.3 (Schritt 6) berechnete Anzahl von 14.100 (11.717 bis 16.542) prävalenten PsA-Patienten umfasst, ein nach den Maßgaben des Nutzenbewertungsverfahrens therapeutisch bedeutsamer geringer Zusatznutzen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nachgewiesen werden (vgl. Modul 4A des vorliegenden Dossiers). Die Grundlage für diese Bewertung bilden die Daten der einzig identifizierten direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studie OPAL BROADEN.

Für die Teilpopulation b) konnte keine Studie identifiziert werden, die den Maßgaben des Nutzenbewertungsverfahrens für den Nachweis eines therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens nach § 35a SGB V gerecht werden konnte. Aus diesem Grund ist für die Teilpopulation b), welche 13.829 (11.645 bis 16.012) prävalente PsA-Patienten (Abschnitt 3.2.3, Schritt 3) umfasst, ein Zusatznutzen nicht belegt (vgl. Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

### **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.*

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (115) wurden Empfehlungen, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie, Diagnostik, Verlauf und Therapie der PsA und Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed zu einzelnen Fragestellungen und Substanzen sowie vorherige Nutzenbewertungsverfahren in dieser Indikation herangezogen.

Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Statistischen Bundesamtes sowie des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

### **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. Finzel S, Englbrecht M. [Psoriatic arthritis : a permanent challenge for rheumatologists and patients--Part 1: epidemiology, pathogenesis and clinical course]. Zeitschrift für Rheumatologie. 2011;70(8):685-97. Epub 2011/09/14. Psoriasisarthritis : Eine bleibende Herausforderung für Rheumatologen und Patienten - Teil 1: Epidemiologie, Pathogenese und Klinik.
2. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best practice & research Clinical rheumatology. 2006;20(3):473-86. Epub 2006/06/17.
3. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? Annals of the rheumatic diseases. 2005;64(2):188-90. Epub 2004/07/24.
4. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. Rheumatic diseases clinics of North America. 2015;41(4):569-79. Epub 2015/10/18.
5. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. Rheumatic diseases clinics of North America. 2015;41(4):643-63. Epub 2015/10/18.
6. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh). Rheuma in Zahlen. 2018. Verfügbar unter: <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html>. [Zugriff am: 05.03.2018]
7. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64 Suppl 2:ii14-7. Epub 2005/02/15.
8. Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic arthritis: an update. Arthritis. 2012;2012:176298. Epub 2012/12/05.
9. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. The Journal of rheumatology. 2008;35(7):1354-8. Epub 2008/05/09.
10. Egeberg A, Kristensen LE. Impact of age and sex on the incidence and prevalence of psoriatic arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(4):e19.
11. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, et al. Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(1):50-5. Epub 2011/09/09.
12. Budu-Aggrey A, Bowes J, Barton A. Identifying a novel locus for psoriatic arthritis. Rheumatology. 2016;55(1):25-32. Epub 2015/08/10.
13. Radtke M, Mössner R, Augustin M, Reich K. Psoriasis Arthritis: Klinik, Pathogenese und Diagnostik. Der Deutsche Dermatologe. 2007;5:2-8.
14. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(8):1273-7.
15. Ogdie A, Gelfand JM. Clinical Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis: A Review of Available Evidence. Current rheumatology reports. 2015;17(10):64. Epub 2015/08/21.
16. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee K-A, Chandran V, Cook R, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. Arthritis & rheumatology. 2016;68(4):915-23.
17. Prinz JC. [The role of streptococci in psoriasis]. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2009;60(2):109-15. Epub 2009/01/20. Bedeutung von Streptokokken für die Psoriasispathogenese.

18. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2011;9(s2):S1-S95.
19. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. The New England journal of medicine. 2009;361(5):496-509.
20. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. Immunological reviews. 2009;228(1):273-87.
21. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. Immunological reviews. 2004;202:96-105.
22. O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, Stephenson SE, Ward AC. Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. Molecular immunology. 2007;44(10):2497-506.
23. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. The New England journal of medicine. 2017;376(10):957-70. Epub 2017/03/09.
24. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. Arthritis & rheumatology. 2016;68(1):35-45.
25. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gamma+ CD3+CD4+CD8- enthesal resident T cells. Nature medicine. 2012;18(7):1069-76.
26. Gladman DD, Chandran V. Review of clinical registries of psoriatic arthritis: lessons learned?: value for the future? Current rheumatology reports. 2011;13(4):346-52. Epub 2011/04/16.
27. Wittkowski KM, Leonardi C, Gottlieb A, Menter A, Krueger GG, Tebbey PW, et al. Clinical symptoms of skin, nails, and joints manifest independently in patients with concomitant psoriasis and psoriatic arthritis. PloS one. 2011;6(6):e20279. Epub 2011/06/16.
28. Chang CA, Gottlieb AB, Lizzul PF. Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist. Nature reviews Rheumatology. 2011;7(10):588-98. Epub 2011/09/14.
29. Gladman DD. Psoriatic arthritis. Dermatologic therapy. 2009;22(1):40-55. Epub 2009/02/19.
30. Krueger GG. Clinical features of psoriatic arthritis. The American journal of managed care. 2002;8(6 Suppl):S160-70.
31. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. The British journal of dermatology. 2009;160(5):1040-7. Epub 2009/02/13.
32. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. Reumatologia. 2017;55(3):131-5. Epub 2017/08/05.
33. Boehncke WH, Friedrich M, Kaltwasser J, Manger B, Mrowietz U, Reich K, et al. Psoriasis-Arthritis – eine interdisziplinäre Herausforderung Deutsches Ärzteblatt. 2006;Jg. 103(Heft 21):A 1455–61.
34. Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, Aletaha D. An overview of psoriatic arthritis - epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. Wiener klinische Wochenschrift. 2016;128(21-22):791-5. Epub 2016/11/09.
35. Cather JC, Young M, Bergman MJ. Psoriasis and Psoriatic Arthritis. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2017;10(3):S16-s25. Epub 2017/04/01.

36. Haque N, Lories RJ, de Vlam K. Comorbidities Associated with Psoriatic Arthritis Compared with Non-psoriatic Spondyloarthritis: A Cross-sectional Study. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(2):376-82. Epub 2015/12/17.
37. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2015;27(2):118-26. Epub 2015/01/21.
38. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;45(2):151-8.
39. Taylor WJ. Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. *Current rheumatology reports*. 2012;14(4):369-74.
40. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(2):326-32.
41. Zhu TY, Li EK, Tam LS. Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis. *International journal of rheumatology*. 2012;2012:714321.
42. Husni ME, Merola JF, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;47(3):351-60. Epub 2017/08/15.
43. Arumugam R, McHugh NJ. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2012;89:32-5.
44. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(7):1200-5. Epub 2012/09/04.
45. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(7):955.
46. Husni ME. Comorbidities in Psoriatic Arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2015;41(4):677-98.
47. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):851-64. Epub 2008/04/22.
48. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(1):1-19. Epub 2005/01/01.
49. Reich A, Szepietowski JC. Clinical Aspects of Itch: Psoriasis. In: Carstens E , Akiyama T (Hrsg.). *Itch: Mechanisms and Treatment*. Boca Raton (FL)2014.
50. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis - ein vielgestaltiges Krankheitsbild. *Deutsches Ärzteblatt*. 1999; 96(36):A-2220
51. Boehncke WH, Menter A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *American journal of clinical dermatology*. 2013;14(5):377-88. Epub 2013/06/19.
52. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423-41.

53. Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(4):685-704. Epub 2006/03/21.
54. Gladman DD. Recent advances in understanding and managing psoriatic arthritis. *F1000Research*. 2016;5:2670. Epub 2016/12/09.
55. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73. Epub 2006/07/28.
56. Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina D, Stojanovic RM. Psoriatic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR - a comparative study. *Acta reumatologica portuguesa*. 2013;38(3):172-8. Epub 2013/10/24.
57. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1560-3. Epub 2007/12/01.
58. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(10):2069-70; author reply 70. Epub 2008/10/10.
59. Coates LC, Conaghan PG, Emery P, Green MJ, Ibrahim G, MacIver H, et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3150-5. Epub 2012/05/12.
60. DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - German Modification (ICD-10-GM), Version 2018. 2018.
61. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(9):1387-94. Epub 2008/10/28.
62. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(3):499-510. Epub 2015/12/09.
63. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(1):4-12. Epub 2011/09/29.
64. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):6-16. Epub 2013/06/12.
65. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(1):48-53. Epub 2009/01/17.
66. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis care & research*. 2010;62(7):965-9. Epub 2010/07/01.
67. Gossec L, Coates LC, de Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nature reviews Rheumatology*. 2016;12(12):743-50.

68. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(5):1060-71. Epub 2016/01/11.
69. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *The New England journal of medicine*. 2017;377(16):1525-36. Epub 2017/10/19.
70. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *The New England journal of medicine*. 2017;377(16):1537-50. Epub 2017/10/19.
71. Pfizer Ltd. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2018. 2018.
72. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Psoriatic Arthritis (Doc. Ref. CHMP/EWP/438/04). 2006. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003413.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003413.pdf). [Zugriff am: 27.10.2017]
73. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: April 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 15.06.2018]
74. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Januar 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
75. Pfizer Ltd. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Januar 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
76. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
77. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung, Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: März 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
78. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung; STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2017. 2017. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
79. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA. Fachinformation ORENCIA® 125 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Juli 2017. 2017. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
80. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: April 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 21.06.2018]
81. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / 80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: April 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
82. Celgene Europe Ltd. Fachinformation Otezla® Filmtabletten. Stand: Dezember 2017. 2017. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 15.06.2018]

83. Boyd T, Kavanaugh A. Interleukin-17 inhibition in psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(5 Suppl 93):S119-23.
84. Murdaca G, Spano F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert opinion on drug safety*. 2016;15(1):43-52.
85. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137-46. Epub 2015/07/03.
86. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2264-72. Epub 2004/07/13.
87. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuno L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50(8):1445-52. Epub 2011/03/24.
88. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebo B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(10):1918-22. Epub 2005/10/06.
89. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2010;39(4):310-7. Epub 2010/05/19.
90. Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology*. 2013;52(3):568-75. Epub 2012/12/12.
91. Celgene GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Apremilast (Otezla®) - Modul 3B: Psoriasis-Arthritis. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-790/2015-02-13\\_Modul3B\\_Apremilast.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-790/2015-02-13_Modul3B_Apremilast.pdf). [Zugriff am: 18.09.2017]
92. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. [Epidemiology of psoriasis in Germany--analysis of secondary health insurance data]. *Gesundheitswesen*. 2011;73(5):308-13. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland--Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung.
93. Augustin M, Schafer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M. Systemic treatment with corticosteroids in psoriasis--health care provision far beyond the S3-guidelines. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2011;9(10):833-8. Epub 2011/06/02.
94. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Secukinumab (Cosentyx®) - Modul 3B: aktive PsA. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1270/2015-12-11\\_Modul3B\\_Secukinumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1270/2015-12-11_Modul3B_Secukinumab.pdf). [Zugriff am: 18.09.2017]
95. van de Kerkhof PC, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(10):2002-10. Epub 2015/04/18.
96. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2017: Bevölkerung, Familien, Lebensformen (Stand: 31.12.2015). 2017. Verfügbar unter:

- <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?blob=publicationFile>. [Zugriff am: 11.01.2018]
97. Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23(6):683-91.
  98. Strand V, Betts KA, Mittal M, Song J, Skup M, Joshi A. Comparative Effectiveness of Adalimumab versus Secukinumab for the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Rheumatology and therapy*. 2017;4(2):349-62. Epub 2017/08/02.
  99. Pfizer Ltd. Study report (A3921091): A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of Tofacitinib (CP-690,550) or Adalimumab in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (OPAL BROADEN)2017.
  100. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(12):2641-4. Epub 2004/01/14.
  101. Söderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(10):911-5. Epub 2002/09/14.
  102. Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kroger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(11):2460-8. Epub 2003/12/17.
  103. Hoff M, Gulati AM, Romundstad PR, Kavanaugh A, Haugeberg G. Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag health study (HUNT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):60-4. Epub 2013/08/22.
  104. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Ixekizumab (Taltz®) - Modul 3A: Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2316/2018-02-16\\_Modul3A\\_Ixekizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2316/2018-02-16_Modul3A_Ixekizumab.pdf). [Zugriff am: 01.06.2018]
  105. Grandt D, Schubert I. Arzneimittelreport 2016, Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39. 2016.
  106. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279-89. Epub 2005/10/04.
  107. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976-86. Epub 2009/04/01.
  108. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9. Epub 2013/06/19.

109. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):48-55. Epub 2013/08/15.
110. Calasan MB, van den Bosch OF, Creemers MC, Custers M, Heurkens AH, van Woerkom JM, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(6):R217. Epub 2013/12/19.
111. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1939-50. Epub 2004/06/10.
112. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39(12):2013-20. Epub 1996/12/01.
113. Simon P, Pfoehler C, Bergner R, Schreiber M, Pfreundschuh M, Assmann G. Swollen joint count in psoriatic arthritis is associated with progressive radiological damage in hands and feet. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012;30(1):45-50. Epub 2012/01/26.
114. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln 2017. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juli\\_2017.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf). [Zugriff am: 15.01.2018]
115. Pfizer Pharma GmbH. Ableitung der Zielpopulation AWG A - PsA. 2018.

### 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.

#### Einleitende Erläuterung zum Abschnitt 3.3

Aufgrund des chronischen Charakters der Krankheit erfolgt die Therapie in der Regel kontinuierlich und ist zeitlich nicht begrenzt. In keiner der relevanten Fachinformationen wird eine maximale Anwendungsdauer angegeben. Daher 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 behandelten Patient. Die maximale Behandlungsdauer bei Nicht-Ansprechen ist für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten nicht relevant und wird daher nicht berücksichtigt.

Infliximab erfordert bei Beginn der Behandlung der PsA in der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers einmalig eine sogenannte Induktionsphase, in welcher andere (höhere) Dosierungen und andere (kürzere) Behandlungsintervalle vorgesehen sind als in der daran anschließenden (und für den Rest der Behandlung standardmäßig vorgesehenen) Erhaltungsphase. Die fachinformationsgemäß durchgeführte Induktionstherapie mit Infliximab führt bei der Behandlung der PsA im ersten Jahr (Induktionsjahr) zu einem gegenüber den Folgejahren (Erhaltungstherapie), signifikant höheren Verbrauch des Arzneimittels. Da davon ausgegangen wird, dass die Behandlung aufgrund des chronischen Charakters über viele Jahre hinweg erfolgen wird, werden im Folgenden die Berechnungen für Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten jeweils nur für die Folgejahre angegeben.

Bei MTX, welches als Kombinationspartner gegeben werden kann, ist davon auszugehen, dass in der Praxis bereits eine Behandlung begonnen wurde, bevor ergänzend ein Biologika eingesetzt wird. Aus diesem Grund wird in diesem Fall nur die Erhaltungsdosis berücksichtigt und auf die Darstellung der einmaligen Testdosis sowie der schrittweise Steigerung der Dosierung bis zum Erreichen einer optimalen Dosis verzichtet.

Tofacitinib, Golimumab und Infliximab können sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit MTX verabreicht werden. In der Kombinationstherapie werden Tofacitinib, Golimumab und Infliximab jeweils wie in der Monotherapie beschrieben verabreicht. Zusätzlich erfolgt dann die Behandlung mit MTX wie beschrieben.

Im Folgenden bezieht sich die Bezeichnung der Population auf die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben inklusive der beiden Teilpopulationen:

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

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3.1). 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 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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)
Tofacitinib (L04AA29) Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX	Zielpopulation	Zweimal täglich, kontinuierlich	730	0,5
Adalimumab (L04AB04)	Zielpopulation	Alle zwei Wochen, kontinuierlich	26	1
Etanercept (L04AB01)	Zielpopulation	Einmal pro oder zweimal pro Woche, kontinuierlich	52 <u>oder</u> 104	1
Golimumab (L04AB06) Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX	Zielpopulation	Einmal pro Monat, kontinuierlich	12	1
Infliximab (L04AB02) Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX	Zielpopulation	alle acht Wochen, kontinuierlich	Folgejahre: 6,5	1
Kombinationstherapie mit MTX (L04AX03) <sup>a</sup>	Zielpopulation	Einmal pro Woche, kontinuierlich	52	1
<p><i>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.</i></p> <p>a: MTX kann alternativ auch als subkutane oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Im vorliegenden Dossier wird als Kombinationspartner von Tofacitinib, Infliximab und Golimumab jedoch nur die orale Applikationsform als das für die Behandlungsdauer zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Präparat mit Festbetragsregelung dargestellt</p> <p>MTX: Methotrexat</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### Angaben zum Behandlungsmodus

#### ***Tofacitinib***

Tofacitinib, in Kombination mit MTX, ist indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Behandlung unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (1).

Die empfohlene Dosierung von Tofacitinib für erwachsenen Patienten mit einer PsA beträgt laut Fachinformation 5 mg oral zweimal täglich als Tablette (1). Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, daher wird in der Erhaltungstherapie von 730 Behandlungen an 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ausgegangen.

### ***Adalimumab (Humira®)***

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben (2).

Die empfohlene Dosierung von Adalimumab für erwachsene Patienten mit einer PsA beträgt laut Fachinformation 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche (2). Daher wird in der Erhaltungstherapie von 26 Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie nicht zeitlich begrenzt, so dass für Humira® keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (2).

### ***Etanercept (Erelzi®)***

Etanercept ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist (3).

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg Etanercept. Infolgedessen erhält der Patient 104 oder 52 Behandlungen pro Jahr. Gemäß Fachinformation wird Etanercept kontinuierlich wöchentlich und ohne zeitliche Beschränkung verabreicht. Etanercept ist nur für die Monotherapie zugelassen.

Verfügbare Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von zwölf Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht wird. Bei Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums nicht angesprochen haben, sollte eine Fortführung der Therapie sorgfältig abgewogen werden (3).

### ***Golimumab (Simponi®) als Monotherapie***

Golimumab ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD unzureichend gewesen ist (4).

In der Monotherapie beträgt die empfohlene Dosis laut Fachinformation einmal im Monat 50 mg jeweils am selben Tag des Monats. Bei Patienten >100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (4). Die Zahl der Behandlungstage bleibt hierbei identisch. Daher wird in der Erhaltungstherapie von zwölf Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen.

Unter der Annahme eines durchschnittlichen Körpergewichts der PsA-Patienten von 85 kg (siehe Abschnitt 3.3.2 „Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs“), wird die abweichende Dosierung von 100 mg für Patienten >100 kg in dem vorliegende Dossier nicht berücksichtigt.

### ***Infliximab (Remicade®) als Monotherapie***

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist. Infliximab kann verabreicht werden in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist (5).

Die laut Fachinformation empfohlene Dosierung von Infliximab beträgt 5 mg/kg als intravenöse Infusion zu Beginn der Therapie (Induktionsphase), nach zwei und sechs Wochen, und danach alle acht Wochen im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren entfallen die Induktionsdosen und es werden 5 mg/kg im Abstand von acht Wochen intravenös verabreicht (5). Daher wird in der Erhaltungstherapie von 6,5 Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen, wohingegen das Induktionsjahr acht Behandlungen pro Patient pro Jahr umfasst.

Tofacitinib, Golimumab und Infliximab können sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit MTX verabreicht werden. In der Kombinationstherapie werden Tofacitinib, Golimumab und Infliximab jeweils wie in der Monotherapie beschrieben verabreicht. Zusätzlich erfolgt dann die Behandlung mit MTX wie beschrieben.

### ***Kombinationstherapie mit MTX***

MTX-Tabletten sind indiziert für die Behandlung schwerer Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (6). MTX kann in dieser Indikation subkutan als auch oral angewendet werden. Da die Behandlung mit MTX-Tabletten jedoch die wirtschaftlichste verordnungsfähige Applikationsform ist und zudem die orale Darreichungsform vorwiegend für die dauerhafte Behandlung dieser chronischen Erkrankung eingesetzt wird, wird in den folgenden Abschnitten nur die orale Therapie beschrieben. Da Patienten in der Realität jedoch auch mit MTX-Fertigspritzen behandelt werden, sind die der GKV entstehenden Kosten möglicherweise höher als die hier dargestellte wirtschaftlichste Therapie mit MTX-Tabletten.

MTX-Tabletten werden als generisches Präparat von zahlreichen Herstellern angeboten. Aufgrund der Festbetragsregelung spielt die Auswahl des Herstellers für die Kostenberechnung keine Rolle.

Die empfohlene Initialdosis (bezogen auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht) beträgt als einmalige oral eingenommene Testdosis 2,5 mg bis 5 mg zur Abschätzung der Toxizität (6).

Bei unveränderten Laborparametern erfolgt nach einer Woche eine Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis wird unter Überwachung der Laborparameter schrittweise (in Schritten von 5 mg bis 7,5 mg pro Woche) gesteigert, bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Eine Wochendosis von 30 mg MTX sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte, soweit möglich, die Dosierung schrittweise bis zur niedrigsten beim einzelnen Patienten noch wirksamen Erhaltungsdosis reduziert werden. Im Folgenden wird mit der maximalen Spannweite von 7,5 mg bis 30 mg der Erhaltungphase kalkuliert. In der Erhaltungstherapie wird von 52 Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Tofacitinib (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	Zielpopulation	Zweimal täglich, kontinuierlich	365
Adalimumab	Zielpopulation	Alle zwei Wochen als subkutane Injektion, kontinuierlich	26
Etanercept	Zielpopulation	Einmal pro Woche oder zweimal pro Woche, kontinuierlich	52 <u>oder</u> 104
Golimumab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX) <sup>a</sup>	Zielpopulation	Einmal pro Monat, kontinuierlich	12
Infliximab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	Zielpopulation	alle acht Wochen, kontinuierlich	Folgejahre: 6,5
MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Infliximab und Golimumab)	Zielpopulation	Einmal pro Woche, kontinuierlich	52
<p><i>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.</i></p> <p>a: Bei PsA-Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg subkutan einmal monatlich abzuwägen. Für das hier vorliegende Dossier findet diese abweichende Dosierung keine Berücksichtigung</p> <p>MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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)
Tofacitinib (Monotherapie oder Kombinations- therapie mit MTX)	Zielpopulation	365	(2x) 5 mg	3.650 mg (365 DDD)
Adalimumab	Zielpopulation	26	40 mg	1.040 mg (358,6 DDD)
Etanercept	Zielpopulation	52 <u>oder</u> 104	1*50 mg oder 2*25 mg	2.600 mg (371,4 DDD)
Golimumab (Monotherapie oder Kombinations- therapie mit MTX)	Zielpopulation	12	50 mg <sup>a</sup>	600 mg (361,4 DDD)
Infliximab (Monotherapie oder Kombinations- therapie mit MTX)	Zielpopulation	6,5	5 mg/kg bei Ø Körper- gewicht von 85 kg = 425 mg <sup>b</sup>	2.762,5 mg (736,7 DDD)
MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Infliximab und Golimumab)	Zielpopulation	52	7,5 bis 30 mg	390 bis 1.560 mg (156 bis 624 DDD)
<p>a: Bei PsA-Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg subkutan einmal monatlich abzuwägen. Für das hier vorliegende Dossier findet diese abweichende Dosierung keine Berücksichtigung</p> <p>b: Für die Behandlung der PsA-Patienten, bei denen eine individuelle Dosierung anhand des Körpergewichts erfolgt (z. B. Infliximab), wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 85 kg angenommen.</p> <p>DDD: Defined Daily Dose; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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).*

### **Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs**

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (2-6) und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr. Die Angaben zu den Defined Daily Dose (DDD) für die betrachteten Arzneimittel wurden der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für 2018 des DIMDI entnommen (7). Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand des Körpergewichts erfolgt, wurden statistische Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht des Mikrozensus 2013 hinzugezogen (8). Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Deutschen 76,3 kg und der durchschnittliche BMI 25,9 kg/m<sup>2</sup> (8). Für PsA-Patienten wird jedoch in verschiedenen Studien ein höheres durchschnittliches Körpergewicht und ein höherer BMI berichtet (vgl. Abschnitt 3.2.3). Für die Berechnung des Verbrauchs von Arzneimitteln, bei denen eine individuelle Dosierung anhand des Körpergewichts erfolgt wie z. B. Infliximab, wird daher in den folgenden Abschnitten ein durchschnittliches Körpergewicht von 85 kg angenommen.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Tofacitinib (als Kombinationstherapie)***

In der amtlichen deutschen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index wird Tofacitinib mit dem ATC-Code L04AA29 und einer DDD von 10 mg geführt (7). Dies entspricht auch der gemäß der Fachinformation von Tofacitinib täglich empfohlenen Dosis von zwei Tabletten à 5 mg (1).

Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \cdot 10 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$  und entsprechend  $365 \cdot 2 = 730$  Tabletten pro Patient pro Jahr.

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

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### ***Adalimumab***

Adalimumab wird mit dem ATC-Code L04AB04 und einer DDD von 2,9 mg geführt (7). Die empfohlene Dosierung für erwachsene PsA-Patienten beträgt laut Fachinformation 40 mg subkutan jede zweite Woche (2).

Bei einer Therapiedauer von 26 Tagen pro Jahr ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von  $40 \text{ mg} \cdot 26 \text{ Behandlungstage} = 1.040 \text{ mg}$ . Dies entspricht in etwa der amtlichen DDD.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 2,9 mg) ergibt:  $1.040 \text{ mg pro Jahr} / 2,9 \text{ mg} = 358,6 \text{ DDD}$ .

### ***Etanercept***

Etanercept wird mit dem ATC-Code L04AB01 und einer DDD von 7 mg geführt (7). Die empfohlene Dosis beträgt laut Fachinformation zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg (3).

Bei einer Therapiedauer von entsprechend 104 oder 52 Behandlungstage pro Jahr ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von  $25 \text{ mg} \cdot 104 = 2.600 \text{ mg}$  oder  $50 \text{ mg} \cdot 52 = 2.600 \text{ mg}$ . Dies entspricht der amtlichen DDD von 7 mg.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 7 mg) ergibt:  $2.600 \text{ mg pro Jahr} / 7 \text{ mg} = 371,4 \text{ DDD}$ .

### ***Golimumab (in Mono- und Kombitherapie)***

Golimumab wird mit dem ATC-Code L04AB06 und einer DDD von 1,66 mg geführt (7). Die empfohlene Dosis beträgt laut Fachinformation sowohl in der Monotherapie oder in Kombination mit MTX einmal monatlich 50 mg (4).

Bei einer Therapiedauer von entsprechend zwölf Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von  $50 \text{ mg} \cdot 12 = 600 \text{ mg}$ . Die daraus berechnete Dosis von 1,64 mg/Tag weicht minimal von der amtlichen DDD von 1,66 mg ab.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 1,66 mg) ergibt:  $600 \text{ mg pro Jahr} / 1,66 \text{ mg} = 361,4 \text{ DDD}$ .

### ***Infliximab (in Mono- und Kombitherapie)***

Infliximab wird mit dem ATC-Code L04AB02 und einer DDD von 3,75 mg geführt (7). Die laut Fachinformation empfohlene Dosierung beträgt 5 mg/kg als intravenöse Infusion zu Beginn der Therapie, nach zwei und sechs Wochen, und danach alle acht Wochen im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren entfallen die Induktionsdosen und es werden 5 mg/kg im Abstand von acht Wochen intravenös verabreicht (5). Demnach ergeben sich im ersten Jahr acht Behandlungstage und 6,5 Behandlungstage in den Folgejahren.

Bei einer Therapiedauer von entsprechend acht bzw. 6,5 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch pro Patient im ersten Jahr von  $5 \text{ mg/kg} \cdot 8 = 40 \text{ mg/kg}$  und  $5 \text{ mg/kg} \cdot 6,5 = 32,5 \text{ mg/kg}$  in den Folgejahren.

Die amtliche DDD von 3,75 mg bezieht sich auf die Erhaltungsdosis in der Hauptindikation RA und auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 70 kg. Aufgrund der Unterschiede in

der Dosierung (3 mg/kg für RA vs. 5 mg/kg für PsA) lässt sie sich jedoch nicht auf die Indikation PsA übertragen. Für PsA-Patienten werden ein höheres durchschnittliches Körpergewicht und ein höherer BMI angenommen. Unter Berücksichtigung dieses für PsA-Patienten angenommenen höheren durchschnittlichen Körpergewichts von 85 kg ergibt sich demnach ein Verbrauch pro Gabe von  $5 \text{ mg/kg} \cdot 85 \text{ kg} = 425 \text{ mg}$ .

Daraus ergeben sich für Infliximab in der Indikation PsA ein Jahresdurchschnittsverbrauch von  $8 \cdot 425 \text{ mg} = 3.400 \text{ mg}$  im ersten Jahr und von  $6,5 \cdot 425 \text{ mg} = 2.762,5 \text{ mg}$  in den Folgejahren. Dies würde einer DD von 7,57 mg bis 9,32 mg entsprechen.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 3,75 mg) ergibt:  $2.762,5 \text{ mg pro Jahr} / 3,75 \text{ mg} = 736,7 \text{ DDD}$ .

### **MTX (als Kombinationstherapie)**

MTX wird mit dem ATC-Code L04AX03 und einer DDD von 2,5 mg geführt (7). Die Dosierungsempfehlung für MTX als Kombinationspartner für Tofacitinib, Golimumab und Infliximab beträgt pro Gabe 7,5 mg bis 30 mg (6).

Bei einer Therapiedauer von 52 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von  $7,5 \text{ mg bis } 30 \text{ mg} \cdot 52 = 390 \text{ bis } 1.560 \text{ mg}$ .

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 2,5 mg) ergibt:  $390 \text{ mg bis } 1.560 \text{ mg pro Jahr} / 2,5 \text{ mg} = 156 \text{ bis } 624 \text{ DDD}$ .

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

*Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: 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
Tofacitinib (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	Tofacitinib, 5 mg Tabletten, 56 Stück (N2) PZN: 07211533; AVP: 1.223,33 €	1.221,56 €(1,77 €)
	Tofacitinib, 5 mg Tabletten, 182 Stück (N3) PZN: 13577882; AVP: 3.877,14 €	3.875,37 €(1,77 €)
Adalimumab	Humira, 40 mg, Injektionslösungen in Fertigspritze, 6 Stück (N3) PZN: 11515256; AVP: 5.231,36 €	4.934,10 €(1,77 €; 295,49 € <sup>b</sup> )
Etanercept	Erelzi, 25 mg, Injektionslösungen in Fertigspritze, 24 Stück (N3) PZN: 11594327; AVP: 4.231,34 €	3.991,19 €(1,77 €; 238,38 € <sup>b</sup> )
	Erelzi, 50 mg, Injektionslösungen in Fertigspritze, 12 Stück (N3) PZN: 11594333; AVP: 4.231,35 €	3.991,20 €(1,77 €; 238,38 € <sup>b</sup> )
Golimumab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	Simponi, 50 mg Injektionslösung in Injektor/Fertigspritze, 3 Stück (N2) PZN: 03297733; AVP: 5.308,97 €	5.007,28 €(1,77 €; 299,92 € <sup>b</sup> )
Infliximab <sup>c</sup> (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	Remicade, 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stück (N2) PZN: 00072181; Festbetrag: 3.649,77 €	3.354,91 €(1,77 €, 293,09 € <sup>b</sup> )
MTX <sup>c</sup> (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Infliximab und Golimumab)	MTX Hexal, 7,5 mg Tabletten, 30 Stück (N3); PZN: 1315591; Festbetrag: 33,42 €	30,04 €(1,77 €, 1,61 € <sup>b</sup> )
	MTX Hexal 10 mg Tabletten, 30 Stück (N3); PZN: 4939139; AVP: 41,29 €	37,32 €(1,77 €, 2,20 € <sup>b</sup> )
	MTX Hexal 15 mg Tabletten, 30 Stück (N3); PZN: 4946659; AVP: 57,45 €	52,01 €(1,77 €, 3,68 € <sup>b</sup> )
<p>a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt, aktuell 1,77 €pro Packung)</p> <p>b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt, aktuell 7% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel, 10% für Generika)</p> <p>c: Für Infliximab und MTX-Tabletten wird beispielhaft ein Produkt angegeben. Da für Infliximab und MTX-Tabletten ein Festbetrag angegeben ist, besteht kein Unterschied zu anderen Produkten.</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Da die Verbräuche und somit auch die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT identisch sind für die Monotherapien und die Kombinationstherapien werden die Kosten auch jeweils nur für jedes einzelne Medikament dargestellt. Die in Tabelle 3-20 dargestellten Wirkstärken und Packungen sind diejenigen, um die günstigsten Jahrestherapiekosten zu berechnen.

Die Angaben in Tabelle 3-20 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. Sofern Festbeträge vorhanden waren, wurden diese verwendet.

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

Auf Basis des Apothekenabgabepreises berechnen sich die GKV-Kosten aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den fixen Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 1,77 € pro Packung und reduziert um den Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 7% bzw. 10% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers.

### ***Tofacitinib***

Tofacitinib wird in zwei verschiedenen Packungsgrößen von 56 und 182 Tabletten in einer Wirkstärke von 5 mg pro Tablette angeboten. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Pflichtrabatts der Apotheke sowie Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers) die folgenden Kosten für die GKV:

*Packung mit 56 Tabletten à 5 mg*

1.223,33 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) = 1.221,56 €

Preis pro Tablette à 5 mg: 1.221,56 € / 56 = 21,81 €

Damit ergibt sich pro Tag ein Preis von 2 \* 21,81 € = 43,63 €

*Packung mit 182 Tabletten à 5 mg*

3.877,14 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) = 3.875,37 €

Preis pro Tablette à 5 mg: 3.875,37 € / 182 = 21,29 €

Damit ergibt sich pro Tag ein Preis von 2 \* 21,29 € = 42,59 €

**Adalimumab (Humira®)**

Adalimumab wird in drei verschiedenen Packungsgrößen mit zwei Stück oder sechs Stück jeweils als Fertigspritze in der Wirkstärke 40 mg/0,4 ml angeboten. Adalimumab wird in den gleichen Packungsgrößen und in der gleichen Wirkstärke auch als Pen angeboten. Da es hierbei jedoch keinen preislichen Unterschied gibt, wird auf dies Darstellung der Kosten für den Pen verzichtet.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für zwei bzw. sechs Fertigspritzen à 40 mg Adalimumab die folgenden Kosten für die GKV:

*Packung mit zwei Fertigspritzen*

1.878,68 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 104,02 € (Herstellerabschlag) = 1.772,89 €

Preis pro Spritze: 1.772,89 € / 2 = 886,45 €

*Packung mit sechs Fertigspritzen*

5.231,36 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 295,49 € (Herstellerabschlag) = 4.934,10 €

Preis pro Spritze: 4.934,10 € / 6 = 822,35 €

Damit ist die Packung mit sechs Fertigspritzen die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

**Etanercept (Erelzi®)**

Etanercept wird in Packungen mit vier, acht bzw. 24 Fertigspritzen oder Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in der Wirkstärke 25 mg sowie mit vier bzw. zwölf Fertigspritzen in der Wirkstärke 50 mg angeboten. Da es im Ermessen des Arztes liegt, zweimal wöchentliche Injektionen à 25 mg oder einmal wöchentliche Injektionen à 50 mg zu verabreichen werden hier beide Varianten dargestellt.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit vier, acht bzw. 24 Fertigspritzen mit einer Injektionslösung à 25 mg die folgenden Kosten für die GKV:

*Packung mit vier Fertigspritzen*

728,57 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 39,73 € (Herstellerabschlag) = 687,07 €

Preis pro Spritze: 687,07 € / 4 = 171,77 €

*Packung mit acht Fertigspritzen*

1.446,16 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 79,46 € (Herstellerabschlag) = 1.364,93 €

Preis pro Spritze: 1.364,93 € / 8 = 170,62 €

*Packung mit 24 Fertigspritzen*

4.231,34 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 238,38 € (Herstellerabschlag) = 3.991,19 €

Preis pro Spritze:  $3.991,19 \text{ €} / 24 = 166,30 \text{ €}$

Damit ist die Packung mit 24 Fertigspritzen à 25 mg die wirtschaftlichere Packungsgröße.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit vier bzw. zwölf Fertigspritzen mit einer Injektionslösung à 50 mg die folgenden Kosten für die GKV:

*Packung mit vier Fertigspritzen*

$1.446,16 \text{ €} / 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 79,46 \text{ € (Herstellerabschlag)} = 1.364,93 \text{ €}$

Preis pro Spritze:  $1.364,93 \text{ €} / 4 = 341,23 \text{ €}$

*Packung mit zwölf Fertigspritzen*

$4.231,35 \text{ €} / 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 238,38 \text{ € (Herstellerabschlag)} = 3.991,20 \text{ €}$

Preis pro Spritze:  $3.991,20 \text{ €} / 12 = 332,60 \text{ €}$

Damit ist die Packung mit zwölf Fertigspritzen à 50 mg die wirtschaftlichere Packungsgröße.

### ***Golimumab (Simponi©, in Mono- und Kombitherapie)***

Golimumab wird in den Packungsgrößen mit einer und mit drei Fertigspritzen oder Injektor in den Wirkstärken 50 mg und 100 mg angeboten. Wie in Abschnitt 3.3.1 erläutert, wird hier jedoch nur die Wirkstärke 50 mg dargestellt.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit einer bzw. drei Fertigspritzen mit einer Injektionslösung à 50 mg die folgenden Kosten für die GKV:

*Packung mit einer Fertigspritze*

$1.953,75 \text{ €} / 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 108,31 \text{ € (Herstellerabschlag)} = 1.843,67 \text{ €}$

Preis pro Spritze: 1.843,67 €

*Packung mit drei Fertigspritzen*

$5.308,97 \text{ €} / 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 299,92 \text{ € (Herstellerabschlag)} = 5.007,28 \text{ €}$

Preis pro Spritze:  $5.007,28 \text{ €} / 3 = 1.669,09 \text{ €}$

Damit ist die Packung mit drei Fertigspritzen à 50 mg die wirtschaftlichere Packungsgröße.

### ***Infliximab (Remicade©, in Mono- und Kombitherapie)***

Für Infliximab wurden die bestehenden Festbeträge für die Kostenkalkulation herangezogen. Infliximab wird in den Packungsgrößen mit zwei, drei, vier und fünf Durchstechflaschen à 100 mg Pulver Infliximab zur Herstellung einer Infusionslösung angeboten. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die verschiedenen Packungsgrößen die folgenden Kosten für die GKV:

*Packung mit zwei Durchstechflaschen*

1.482,16 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 116,36 € (Herstellerrabatt Generika) = 1.364,03 €

Preis pro Durchstechflasche: 1.364,03 € / 2 = 682,01 €

*Packung mit drei Durchstechflaschen*

2.203,80 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 175,12 € (Herstellerrabatt Generika) = 2.026,91 €

Preis pro Durchstechflasche: 2.026,91 € / 3 = 675,64 €

*Packung mit vier Durchstechflaschen*

2.926,04 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 234,05 € (Herstellerrabatt Generika) = 2.690,22 €

Preis pro Durchstechflasche: 2.690,22 € / 4 = 672,56 €

*Packung mit fünf Durchstechflaschen*

3.649,77 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 293,09 € (Herstellerrabatt Generika) = 3.354,91 €

Preis pro Durchstechflasche: 3.354,91 € / 5 = 670,98 €

Da das Durchschnittsgewicht eines erwachsenen PsA-Patienten bei 85 kg liegt (Abschnitt 3.3.1), wird pro Behandlung pro Patient im Durchschnitt eine Packung mit fünf Durchstechflaschen (5 mg/kg Körpergewicht) benötigt. Somit ist die Packung mit 5\*100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

Preis pro Behandlung: 3.354,91 €

**MTX**

Für MTX-Tabletten wurden die bestehenden Festbeträge für die Kostenkalkulation herangezogen. Die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße pro Mengeneinheit (hier Stück) auf Basis des Festbetrages stellt im Falle von MTX jeweils die Packungsgröße mit 30 Tabletten dar. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV.

*Packung mit 30 Tabletten à 7,5 mg*

33,42 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 1,61 € (Herstellerrabatt Generika) = 30,04 €

Preis pro Tablette à 7,5 mg: 30,04 € / 30 = 1,00 €

*Packung mit 30 Tabletten à 10 mg*

41,29 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 2,20 € (Herstellerrabatt Generika) = 37,32 €

Preis pro Tablette à 10 mg: 37,32 € / 30 = 1,24 €

Packung mit 30 Tabletten à 15 mg

57,45 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 3,68 € (Herstellerrabatt Generika) = 52,01 €

Preis pro Tablette à 15 mg: 52,01 € / 30 = 1,73 €

### 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 3-21 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 3.1). 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 3-21: 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. Patientengruppe	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
Tofacitinib (Monotherapie oder Kombinations-	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung)	1* monatlich (1* nach der Therapie)	12 (1)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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
therapie mit MTX)		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1* vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	1* pro Jahr	1
Adalimumab	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen einschließlich TB (vor, während und nach der Behandlung)	(1* vor Beginn der Therapie) 1* monatlich (1* nach der Therapie)	(1) 12 (1)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1* vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen (vor und während der Behandlung)	(1* vor Therapie) 1* pro Jahr	(1) 1
Etanercept	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen (vor, während und nach der Behandlung)	(1* vor Beginn der Therapie) 1* pro Gabe (1* nach der Therapie)	(1) 4 (1)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1* vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	1* pro Jahr	1
Golimumab (Monotherapie oder Kombinations-therapie mit MTX)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen einschließlich TB (vor, während und nach der Behandlung)	(1* vor Beginn der Therapie) 1* monatlich (1* nach der Therapie)	(1) 12 (1)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1* vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	1* pro Jahr	1
Infliximab (Monotherapie oder Kombinations-therapie mit MTX)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen einschließlich TB (vor, während und nach der Behandlung)	(1* vor Beginn der Therapie) 1* monatlich (1* nach der Therapie)	(1) 6,5 (1)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1* vor Beginn der Therapie	1

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
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	1* pro Jahr	1
		Infusion, i. v.; Dauer mindestens 10 min	1* pro Behandlung	Folgejahre: 6,5
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1* pro Behandlung	Folgejahre: 6,5
MTX (als Kombinations-partner von Tofacitinib, Infliximab und Golimumab)	Zielpopulation	Messung des MTX-Serumspiegels	1* monatlich	12
		Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation	1* monatlich	12
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1* vor Beginn der Therapie	1
		Thorax-Röntgen	1* vor Beginn der Therapie	1
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; i. v.: Intravenös; MTX: Methotrexat; TB: Tuberkulose				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Tofacitinib und den jeweiligen zVT entnommen. Es wurden nur solche zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen dargestellt, wie sie vom G-BA in bisherigen Verfahren und in ähnlichen Therapiegebieten auch berücksichtigt wurden. Darunter fallen keine Aufwendungen für die Applikation des Arzneimittels, für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie ärztliche Honorarleistungen.

### **Regelhafte Leistungen im Anwendungsgebiet**

Nachfolgend werden weitere Leistungen im Anwendungsgebiet aufgeführt, die regelhaft im Rahmen der Behandlung einer PsA durchgeführt, daher nicht den einzelnen Arzneimitteln zugerechnet und folglich bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt werden können:

- Vollständiges Blutbild,
- Leberfunktionstests,

- Nierenfunktionstests.

Vor Beginn einer Behandlung mit Tofacitinib, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab sowie MTX sollten alle Patienten hinsichtlich einer aktiven und inaktiven („latenten“) Tuberkulose (TB) untersucht werden (2-6).

Diese Untersuchung ist als „Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen“ spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer Bacillus Calmette-Guérin) abzurechnen (9). Da hier keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den Wirkstoffen der zVT besteht, wird auf die Darstellung dieser Leistung im Rahmen der Kostenberechnung verzichtet.

### ***Tofacitinib***

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Tofacitinib im Hinblick auf Infektionen vor, während (einmal monatlich) und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Dementsprechend werden während der Erhaltungstherapie zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Tofacitinib auf eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion untersucht werden.

Zu den weiteren empfohlenen Maßnahmen gehören die Überwachung der Lymphozyten, Granulozyten, des Hämoglobin-Werts und der Lipid-Parameter.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, empfohlen (1).

### ***Adalimumab***

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab im Hinblick auf Infektionen, einschließlich TB, vor, während (einmal monatlich) und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Dementsprechend werden während der Erhaltungstherapie zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert.

Die laut Fachinformation zu Adalimumab empfohlene Testung auf aktive als auch auf inaktive („latente“) TB-Infektionen vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten, wie eingangs erwähnt, bei allen Therapien anfallen.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Adalimumab auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Es wird empfohlen die Patienten vor und während der Behandlung (einmal pro Jahr) auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren zu untersuchen (2).

***Etanercept***

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Etanercept vor, während und nach einer Behandlung auf Infektionen hin untersucht werden. Somit fallen während der Erhaltungstherapie vier Untersuchungen pro Jahr an.

Die laut Fachinformation zu Etanercept empfohlene Testung auf aktive als auch auf inaktive („latente“) TB-Infektionen vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten, wie eingangs erwähnt, bei allen Therapien anfallen.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Adalimumab auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, empfohlen (3).

***Golimumab***

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Golimumab vor, während und nach einer Behandlung auf Infektionen, einschließlich TB hin untersucht werden. Somit fallen während der Erhaltungstherapie zwölf Untersuchungen pro Jahr an.

Die laut Fachinformation zu Golimumab empfohlene Testung auf aktive als auch auf inaktive („latente“) TB-Infektionen vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten, wie eingangs erwähnt, bei allen Therapien anfallen.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Adalimumab auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, empfohlen (4).

***Infliximab***

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Infliximab vor, während und nach einer Behandlung auf Infektionen, einschließlich TB hin untersucht werden. Somit fallen im Induktionsjahr acht, während der Erhaltungstherapie 6,5 Untersuchungen pro Jahr an.

Die laut Fachinformation zu Infliximab empfohlene Testung auf aktive als auch auf inaktive („latente“) TB-Infektionen vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten, wie eingangs erwähnt, bei allen Therapien anfallen.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Infliximab auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, empfohlen (5).

Alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens ein bis zwei Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten. Dafür fallen pro Behandlung Infusionskosten für ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge an. Diese werden analog zur Vorgehensweise des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die ersten beiden Infusionen im Induktionsjahr veranschlagt (10). Da diese nur im Induktionsjahr anfallen, werden diese nicht in die Kosten miteinbezogen. Die darüber hinaus anzurechnenden Kosten zur Herstellung und Verabreichung einer Infusion fallen einmal pro Behandlung, sprich achtmal im Induktionsjahr und 6,5-mal in Folgejahren an. Dies betrifft die Herstellung einer parenteralen Infliximab-Lösung vor jeder Behandlung durch eine Apotheke, welche über die sogenannte Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) abgerechnet wird (11, 12) und die Verabreichung der Infusion selbst.

### **MTX**

Die bei der Therapie mit MTX entstehende Zusatzkosten zu Behandlungsbeginn und in den ersten Monaten (komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild, Leukozyten und Thrombozyten, Leberenzyme, Bilirubin, Serumalbumin, Nierenretentionstest (gegebenenfalls mit Kreatinin-Clearance), Hepatitis-Serologie (A, B, C), gegebenenfalls TB-Ausschluss so wie Thorax-Röntgen), werden in der weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass die Behandlung mit MTX zum Zeitpunkt der Initiation der Biologika-Therapie bereits läuft und die entsprechenden Behandlungen bereits abgerechnet sind.

Gemäß der Fachinformation sollen bei einer Therapie mit MTX HEXAL<sup>®</sup> Tabletten eine monatliche Messung des MTX-Serumspiegels und eine monatliche Beobachtung der Hydratation und Urinalkalisierung erfolgen. Zudem sollen ein Blutbild einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl (täglich bis 1-mal wöchentlich), eine Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und eine Messung der Nierenfunktion (in regelmäßigen Abständen) durchgeführt werden (6). Es werden während der Erhaltungstherapie jeweils zwölf Untersuchungen pro Jahr veranschlagt.

Die empfohlene Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen sowie eine Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen wurden nicht dargestellt, da diese zu den regelhaften Labor- und Honorarleistungen gehören. Der TB-Ausschluss, der gemäß Fachinformation ebenso gegebenenfalls vor der Therapie erfolgen soll, wurde nicht berücksichtigt, da die Kosten hierfür, wie eingangs erwähnt, bei allen Therapien anfallen.

Laut Fachinformation zu MTX muss vor der Therapie auf eine HBV-Infektion getestet werden sowie gegebenenfalls ein Thorax-Röntgen erfolgen (6).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Untersuchung auf Infektionen: HIV-1 oder HIV-1/2 Antikörper-Immunoassay (EBM: 32575)	4,10 €
Differenzial-Blutbild (EBM: 32051)	0,40 €
GOT (EBM: 32069)	0,25 €
GPT (EBM: 32070)	0,25 €
Gamma-GT (EBM: 32071)	0,25 €
einschließlich TB-Test: Tuberkulintestung (EBM: 02200) <sup>a</sup>	0,96 €
Test auf HBV-Infektion Nachweis von HBsAg (EBM: 32781)	5,50 €
HBc-Antikörper (EBM: 32614)	5,90 €
HBs-Antikörper (EBM: 32617)	5,50 €
Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ (EBM 32823)	89,50 €
Hautuntersuchungen: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 01745)	22,80 €
Überwachung des Serumspiegels von MTX: Quantitative Bestimmung eines Arzneimittels in einem Körpermaterial mittels trägegebundener Reagenzien und apparativer Messung (EBM: 32055)	2,05 €
Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation/Urinkontrolle: Orientierende Untersuchung (EBM: 32030)	0,50 €
Thorax-Röntgen; Übersichtsaufnahme der Brustorgane, eine Ebene (EBM: 34240)	9,06 €
Infusion, i. v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	6,07 €
Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern; Dauer ≥2 h (EBM-Ziffer 01510) <sup>b</sup>	53,48 €
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern <sup>c</sup>	71,00 €
<p>Quelle: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (9)</p> <p>a: Bei Adalimumab, Infliximab und Golimumab soll laut Fachinformation zusätzlich auf TB getestet werden.</p> <p>b: Bei Infliximab fallen pro Behandlung Infusionskosten für ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge an. Diese werden analog zur Vorgehensweise des IQWiG für die ersten beiden Infusionen im Induktionsjahr veranschlagt. Da diese nur im Induktionsjahr anfallen, werden diese nicht in die Kostenkalkulation miteinbezogen.</p> <p>c: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung)“ Anlage 3 Teil 2 Nr.6 (11, 12)</p> <p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GT: Glutamyltransferase; HBc: Hämoglobin C; HBsAg: HBV-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; i. v.: Intravenös; MTX: Methotrexat; TB: Tuberkulose; RNA: Ribonukleinsäure; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zur Identifizierung der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT herangezogen (2-6). Die

Angaben zu den Kosten der jeweiligen Leistung wurde dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung oder der Hilfstaxe entnommen (9).

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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
Tofacitinib (Monotherapie oder Kombinations-therapie mit MTX)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung)	63,00 €	1.759.527,00 € (1.471.806,00 € 2.050.902,00 €)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40 €	2.971.645,60 € (2.485.716,80 € 3.463.745,60 €)
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	22,80 €	636.781,20 € (532.653,60 € 742.231,20 €)
		Summe Zusatzkosten	192,20 €	5.367.953,80 € (4.490.176,40 € 6.256.878,80 €)
Adalimumab	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen einschließlich TB (vor, während und nach der Behandlung)	74,52 €	2.081.269,08 € (1.740.936,24 € 2.425.924,08 €)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40 €	2.971.645,60 € (2.485.716,80 € 3.463.745,60 €)
		Hautuntersuchungen (vor und während der Behandlung)	22,80 €	636.781,20 € (532.653,60 € 742.231,20 €)

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
		Summe Zusatzkosten	203,72 €	5.689.695,88 € (4.759.306,64 € 6.631.900,88 €)
Etanercept	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen (vor, während und nach der Behandlung)	21,00 €	586.509,00 € (490.602,00 € 683.634,00 €)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40 €	2.971.645,60 € (2.485.716,80 € 3.463.745,60 €)
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	22,80 €	636.781,20 € (532.653,60 € 742.231,20 €)
		Summe Zusatzkosten	150,20 €	4.194.935,80 € (3.508.972,40 € 4.889.610,80 €)
Golimumab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen einschließlich TB (vor, während und nach der Behandlung)	74,52 €	2.081.269,08 € (1.740.936,24 € 2.425.924,08 €)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40 €	2.971.645,60 € (2.485.716,80 € 3.463.745,60 €)
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	22,80 €	636.781,20 € (532.653,60 € 742.231,20 €)
		Summe Zusatzkosten	203,72 €	5.689.695,88 € (4.759.306,64 € 6.631.900,88 €)
Infliximab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	Zielpopulation	Untersuchung auf Infektionen einschließlich TB (vor, während und nach der Behandlung)	40,37 €	1.127.354,09 € (943.007,13 € 1.314.042,21 €)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40 €	2.971.645,60 € (2.485.716,80 € 3.463.745,60 €)
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	22,80 €	636.781,20 € (532.653,60 € 742.231,20 €)
		Infusion, i. v.; Dauer mindestens 10 min	39,46 €	1.101.938,70 € (921.747,71 € 1.284.418,07 €)

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
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	Folgejahre: 461,50 €	Folgejahre: 12.889.233,50 € (10.781.563,00 € 15.023.671,00 €)
		Summe Zusatzkosten <sup>a</sup>	Folgejahre: 670,52 €	Folgejahre: 18.726.953,08 € (15.664.688,24 € 21.828.108,08 €)
MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Infliximab und Golimumab)	Zielpopulation	Messung des MTX-Serumspiegels	24,60 €	687.053,40 € (574.705,20 € 800.828,40 €)
		Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation	6,00 €	167.574,00 € (140.172,00 € 195.324,00 €)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40 €	2.971.645,60 € (2.485.716,80 € 3.463.745,60 €)
		Thorax-Röntgen	9,06 €	253.036,74 € (211.659,72 € 294.939,24 €)
		Summe Zusatzkosten	146,06 €	4.079.309,74 € (3.412.253,72 € 4.754.837,24 €)
a: Für die Behandlung mit Infliximab fallen im Induktionsjahr höhere Zusatzkosten (in Höhe von 902,40 € pro Patient pro Jahr) an als in den Folgejahren (in Höhe von 670,52 € pro Patient pro Jahr).				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; i. v.: Intravenös; MTX: Methotrexat; TB: Tuberkulose				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16) 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 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a, b</sup>
Tofacitinib (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX) <sup>c</sup>	Zielpopulation	AK: 15.544,07 € ZK: 192,20 € Summe: 15.736,27 €	439.498.186,62 € (367.630.657,59 € 512.278.419,10 €)
	Teilpopulation a)		221.881.357,42 € (184.381.834,39 € 260.309.320,17 €)
	Teilpopulation b)		217.616.829,20 € (183.248.823,20 € 251.969.098,93 €)
Adalimumab	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	Zielpopulation	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)	Zielpopulation	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)	Zielpopulation	AK: 21.806,89 € ZK: 670,52 € Summe <sup>d</sup> : 22.477,41 €	627.771.555,96 € (525.117.229,06 € 731.729.572,59 €)
MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Infliximab und Golimumab) <sup>e</sup>	Zielpopulation	AK: 52,06 € ZK: 39,66 € Summe: 91,72 € 180,28 € 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 €)
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Angegeben ist jeweils der Mittelwert sowie in Klammern Unter- und Obergrenze.</p> <p>c: Bei der Kombinationstherapie von Tofacitinib, Infliximab und Golimumab mit MTX addieren sich zu den Kosten des Arzneimittels der Monotherapie noch die Kosten des Kombinationspartners MTX.</p> <p>d: Für die Behandlung mit Infliximab fallen im Induktionsjahr höhere Arzneimittelkosten und Zusatzkosten (8 Behandlungen und Zusatzkosten in Höhe von 902,40 € pro Patient pro Jahr) an als in den Folgejahren (6,5 Behandlungen und Zusatzkosten in Höhe von 670,52 € pro Patient pro Jahr).</p> <p>e: 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; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; MTX: Methotrexat; ZK: Zusatzkosten</p>			

### **Arzneimittelkosten und Zusatzkosten 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. Die kostengünstigste Packungsgröße wurde in Abschnitt 3.3.3 ermittelt.

#### ***Tofacitinib***

Bei 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 jeweils mit einer neuen Packung gerechnet werden müsste. 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 in der kostengünstigsten Packungsgröße Bezug genommen.

Preis pro Tablette à 5 mg (182 Stück-Packung): 21,29 €

Damit ergibt sich pro Tag ein Preis von  $2 \cdot 21,29 \text{ €} = 42,59 \text{ €}$  und pro Jahr ein Preis von  $365 \cdot 42,59 \text{ €} = 15.544,07 \text{ €}$

Dazu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen: 63,00 €
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 €
- Hautuntersuchungen: 22,80 €
- Gesamt: 192,20 €

Daraus ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel Tofacitinib in Höhe von 15.736,27 €

#### ***Adalimumab***

Die empfohlene Dosierung für erwachsene PsA-Patienten beträgt 40 mg subkutan jede zweite Woche. Bei einer Therapiedauer von 26 Tagen pro Jahr ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 26 Fertigspritzen mit jeweils 40 mg pro Jahr. Für die Darstellung der tatsächlich anfallenden Therapiekosten pro Patient pro Jahr wurde auf die Kosten pro Spritze à 40 mg in der kostengünstigsten Packungsgröße Bezug genommen.

Preis pro Spritze/Pen (sechs Fertigspritzen oder –pens pro Packung): 822,35 €

Damit ergibt sich pro Gabe ein Preis von 822,35 € und pro Jahr ein Preis von  $26 \cdot 822,35 \text{ €} = 21.381,10 \text{ €}$

Dazu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen (einschließlich TB): 74,52 €
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 €
- Hautuntersuchungen: 22,80 €
- Gesamt: 203,72 €

Daraus ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für Adalimumab in Höhe von 21.584,82 €

### ***Etanercept***

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg. Für die Darstellung der tatsächlich anfallenden Therapiekosten pro Patient pro Jahr wurde auf die Kosten pro Spritze à 25 mg bzw. 50 mg in der kostengünstigsten Packungsgröße Bezug genommen. Bei einer Therapiedauer von entsprechend 104 oder 52 Behandlungstage pro Jahr ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von 104 Spritzen à 25 mg oder 52 Spritzen à 50 mg.

#### *Kosten bei 104 Spritzen à 25 mg*

Preis pro Spritze (24 Fertigspritzen pro Packung): 166,30 €

Damit ergibt sich pro Gabe ein Preis von 166,30 € und pro Jahr ein Preis von  $104 \cdot 166,30 \text{ €} = 17.295,20 \text{ €}$

#### *Kosten bei 52 Spritzen à 50 mg*

Preis pro Spritze (zwölf Fertigspritzen pro Packung): 332,60 €

Damit ergibt sich pro Gabe ein Preis von 332,60 € und pro Jahr ein Preis von  $52 \cdot 332,60 \text{ €} = 17.295,20 \text{ €}$

Dazu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen: 21,00 €
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 €
- Hautuntersuchungen: 22,80 €
- Gesamt: 150,20 €

Daraus ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für Etanercept in Höhe von 17.445,40 €

***Golimumab***

Die empfohlene Dosis beträgt sowohl in der Monotherapie oder in Kombination mit MTX einmal monatlich 50 mg. Für die Darstellung der tatsächlich anfallenden Therapiekosten pro Patient pro Jahr wurde auf die Kosten pro Spritze à 50 mg in der kostengünstigsten Packungsgröße Bezug genommen. Bei einer Therapiedauer von entsprechend zwölf Behandlungstage pro Jahr ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von zwölf Spritzen à 50 mg.

*Kosten bei zwölf Spritzen à 50 mg*

Preis pro Spritze (drei Fertigspritzen pro Packung): 1.669,09 €

Damit ergibt sich pro Gabe ein Preis von 1.669,09 € und pro Jahr ein Preis von  $12 \cdot 1.669,09 \text{ €} = 20.029,08 \text{ €}$

Dazu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen (einschließlich TB): 74,52 €
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 €
- Hautuntersuchungen: 22,80 €
- Gesamt: 203,72 €

Daraus ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für Golimumab in Höhe von 20.232,80 €

***Infliximab***

Die laut empfohlene Dosierung beträgt 5 mg/kg als intravenöse Infusion zu Beginn der Therapie, nach zwei und sechs Wochen, und danach alle acht Wochen im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren entfallen die Induktionsdosen und es werden 5 mg/kg im Abstand von acht Wochen intravenös verabreicht. Demnach ergeben sich pro Jahr acht Behandlungstage im ersten Jahr und 6,5 Behandlungstage in den Folgejahren. Es werden hier nur die Kosten für die Erhaltungsphase dargestellt, also 6,5 Behandlungstage pro Jahr. Unter Berücksichtigung des für PsA-Patienten angenommenen höheren durchschnittlichen Körpergewichts von 85 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von  $5 \text{ mg/kg} \cdot 85 \text{ kg} = 425 \text{ mg}$ . Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Pulver Infliximab zur Herstellung einer Infusionslösung, dementsprechend werden pro Gabe fünf Durchstechflaschen benötigt.

Bei einer Therapiedauer von entsprechend 6,5 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von 32,5 Durchstechflaschen à 100 mg.

*Packung mit fünf Durchstechflaschen*

Preis pro Durchstechflasche: 3.354,91 €  $5 = 670,98 \text{ €}$

Damit ergibt sich pro Gabe ein Preis von  $5 \cdot 670,98 \text{ €} = 3.354,91 \text{ €}$  und pro Jahr ein Preis von  $6,5 \cdot 3.354,91 \text{ €} = 21.806,89 \text{ €}$

Dazu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen (einschließlich TB): 40,37 €
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 €
- Hautuntersuchungen: 22,80 €
- Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern: 461,50 €
- Infusion, intravenös; Dauer mindestens 10 min: 39,46 €
- Gesamt: 670,52 €

Daraus ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für Infliximab in Höhe von 22.477,41 €

### **MTX**

MTX wird einmal wöchentlich in einer Spanne von 7,5 mg bis maximal 30 mg eingenommen.

Für die Untergrenze der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient werden 52 Tabletten à 7,5 mg benötigt.

Preis pro Tablette à 7,5 mg (30 Stück-Packung): 1,00 €

Damit ergibt sich pro Jahr ein Preis von  $52 \cdot 1,00 \text{ €} = 52,06 \text{ €}$

Für die Obergrenze der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient werden 104 Tabletten à 15 mg benötigt.

Preis pro Tablette à 15 mg (30 Stück-Packung):  $52,01 \text{ €} / 30 = 1,73 \text{ €}$

Damit ergibt sich pro Jahr ein Preis von  $104 \cdot 1,73 \text{ €} = 180,28 \text{ €}$

Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für MTX betragen demnach 52,06 € bis 180,28 €

Wird MTX als Kombinationspartner gegeben, dann addieren sich noch die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Messung des MTX-Serumspiegels: 24,60 €

- Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung: 6,00 €
- Thorax-Röntgen: 9,06 €
- Gesamt: 39,66 €

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.

Daraus ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für den Kombinationspartner MTX in Höhe von 91,72 € bis 219,94 €

### 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.*

Wie in den Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 hergeleitet, kommen grundsätzlich 27.929 Patienten (Spanne 23.362 bis 32.554) GKV-Patienten für eine Therapie mit Tofacitinib in Frage. Davon 14.100 Patienten (Spanne 11.717 bis 16.542), die auf eine vorangegangene Therapie mit nicht-biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation a) und 13.829 Patienten (Spanne 11.645 bis 16.012) die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation b).

Mit Tofacitinib wird eine neue Wirkstoffklasse, die JAK-Inhibitoren, für das Anwendungsgebiet Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, eingeführt. Aufgrundessen sind bisher keinerlei Informationen zu den Marktanteilen verfügbar.

### Versorgungssituation

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass der in Abschnitt 3.2.4 genannte Anteil von 86,89% GKV-versicherten Patienten angesichts der üblichen Symptomatik überwiegend dem

ambulanten Versorgungsbereich anzurechnen sind. Laut der aktuellsten Statistik des statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2016 zu den Diagnosedaten der Patienten in Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen, sind von den 1.672.608 erfassten Hauptdiagnosen nur 6.374 vollstationäre Psoriasis-Fälle auf Basis des übergeordneten ICD-10-Codes L40.- gemeldet (13). Dies entspricht einem Anteil von 0,38% und umfasst Patienten sowohl mit PsA als auch mit Plaque-Psoriasis sowie den weiteren unter dem ICD-10-Code L40.- geführten Formen. Zudem wird Tofacitinib oral eingenommen und benötigt daher grundsätzlich keine stationäre Aufnahme für die Applikation.

Neben Tofacitinib stehen im Anwendungsgebiet die bereits in Modul 2 aufgeführten Therapien als weitere Behandlungsoption zur Verfügung. NSAR, Analgetika und Glukokortikoid Injektionen sind in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, lediglich als unterstützende Therapien zu sehen. Wenn eine Symptombehandlung nicht mehr ausreicht, dann kommen DMARD zum Einsatz. Bei den csDMARD sind derzeit für die Behandlung der aktiven PsA MTX und Leflunomid zugelassen (6, 14). Unter den bDMARD gab es bis vor kurzem nur die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Adalimumab (Humira<sup>®</sup>) (2), Certolizumab Pegol (Cimzia<sup>®</sup>) (15), Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) (16), Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) (5) und Golimumab (Simponi<sup>®</sup>) (4). In den letzten Jahren kamen der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>) (17), die IL-17-Inhibitoren Secukinumab (Cosentyx<sup>®</sup>) (18) und Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>) (19), der CTLA-4-Agonist Abatacept (ORENCIA<sup>®</sup>) (20) sowie der Phosphodiesterase (PDE)-4-Inhibitor Apremilast (Otezla<sup>®</sup>) (21) hinzu.

In den Fachinformationen von Tofacitinib bzw. den zVT Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab ist eine umfassende Reihe von Szenarien und Gegebenheiten dargelegt, unter denen die Therapie mit dem jeweiligen Wirkstoff angepasst oder unter- bzw. abgebrochen werden sollte. Diese sind, zusammen mit den jeweiligen Kontraindikationen, nachfolgend in Tabelle 3-25 zusammengefasst.

Tabelle 3-25: Angaben zu Kontraindikationen und Therapieanpassungen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Wirkstoff	Kontraindikationen, Dosis-, Frequenz- oder sonstige Therapieanpassungen gemäß Fachinformation
<b>Tofacitinib</b> (1)	<u>Kontraindikationen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (z. B. Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption)</li> <li>• Aktive TB, schwere Infektionen (z. B. Sepsis) oder opportunistische Infektionen</li> <li>• Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh C)</li> <li>• Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• von einer Therapieinduktion wird abgeraten bei:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) &lt;750 Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>○ Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) &lt;1.000 Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>○ Patienten mit einem Hämoglobinwert &lt;9 g/dl</li> </ul> </li> </ul>

Wirkstoff	Kontraindikationen, Dosis-, Frequenz- oder sonstige Therapieanpassungen gemäß Fachinformation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich lokalisierter Infektionen</li> </ul> <p><u>Dosis- oder Frequenzanpassungen, Therapieabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, bei denen bis Woche 8 kein ausreichender Therapieerfolg erzielt wird, ggf. Verlängerung der Induktionsdosis von 10 mg BID um weitere 8 Wochen. Bei Patienten, die bis Woche 16 keinen Therapieerfolg zeigen wird das Beenden der Induktionstherapie empfohlen.</li> <li>• bei Patienten, bei denen eine vorherige Anti-TNF-<math>\alpha</math>-Therapie versagt hat: ggf. Fortführung der Dosis 10 mg BID in der Erhaltungsphase</li> <li>• bei Patienten mit abnehmender Wirksamkeit der Standarddosis: ggf. Steigerung auf 10 mg BID</li> <li>• bei Auftreten anormaler Laborwerte inklusive Lymphopenien, Neutropenien und Anämien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niedrige ALC: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALC 500-750 Zellen/mm<sup>3</sup>: bei persistierender Abweichung (zwei aufeinanderfolgende Routinemessungen in diesem Bereich): <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, die 10 mg bid erhalten: Reduktion der Dosis auf 5 mg bid</li> <li>• bei Patienten, die 5 mg bid erhalten: Unterbrechung der Therapie</li> <li>• nach Erreichen einer ALC &gt;750 Zellen/mm<sup>3</sup>: Wiederaufnahme der Therapie im klinisch angemessenen Rahmen</li> </ul> </li> <li>▪ ALC &lt;500 Zellen/mm<sup>3</sup>: bei durch wiederholtes Testen innerhalb von 7 Tagen bestätigtem Wert: Abbruch der Therapie</li> </ul> </li> <li>○ niedrige ANC: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ANC 500-1.000 Zellen/mm<sup>3</sup>: bei persistierender Abweichung (zwei aufeinanderfolgende Routinemessungen in diesem Bereich): <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, die 10 mg bid erhalten: Reduktion der Dosis auf 5 mg bid</li> <li>• bei Patienten, die 5 mg bid erhalten: Unterbrechung der Therapie</li> <li>• nach Erreichen einer ANC &gt;1.000 Zellen/mm<sup>3</sup>: Wiederaufnahme der Therapie im klinisch angemessenen Rahmen</li> </ul> </li> <li>▪ ANC &lt;500 Zellen/mm<sup>3</sup>: bei durch wiederholtes Testen innerhalb von 7 Tagen bestätigtem Wert: Abbruch der Therapie</li> </ul> </li> <li>○ niedriger Hämoglobinwert: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei Patienten mit Abnahme um &gt;2 g/dl oder einem Hämoglobinwert &lt;8,0 g/dl: Unterbrechung der Therapie bis zur Normalisierung der Hämoglobinwerte</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance &lt;30 ml/min): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ falls bei normaler Nierenfunktion eine Dosierung von 5 mg bid indiziert ist: Reduktion auf 5 mg/d</li> <li>○ falls bei normaler Nierenfunktion eine Dosierung von 10 mg bid indiziert ist: Reduktion auf 5 mg bid</li> <li>○ Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollten selbst nach Hämodialyse die Behandlung mit der reduzierten Dosierung fortsetzen</li> </ul> </li> <li>• bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation Child Pugh B): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ falls bei normaler Leberfunktion eine Dosierung von 5 mg bid indiziert ist: Reduktion auf 5 mg/d</li> <li>○ falls bei normaler Leberfunktion eine Dosierung von 10 mg bid indiziert ist: Reduktion auf 5 mg bid</li> </ul> </li> <li>• bei Patienten, welche starke Inhibitoren des Cytochroms P450 (CYP) 3A4 (z. B.</li> </ul>

Wirkstoff	Kontraindikationen, Dosis-, Frequenz- oder sonstige Therapieanpassungen gemäß Fachinformation
	<p>Ketoconazol) oder eine bzw. mehrere Begleitmedikationen erhalten, die eine moderate Inhibierung des CYP3A4 sowie eine starke Inhibierung des CYP2C19 zur Folge haben (z. B. Fluconazol): Halbierung der Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bei Patienten, die 10 mg bid erhalten: Reduktion auf 5 mg bid</li> <li>○ bei Patienten, die 5 mg bid erhalten: Reduktion auf 5 mg/d</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● bei Verdacht einer arzneimittelbedingten Leberschädigung: Unterbrechung der Therapie bis zum Ausschluss der Diagnose</li> <li>● bei Auftreten schwerwiegender allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen: Abbruch der Therapie</li> <li>● bei Patienten mit schweren Infektionen: Unterbrechung der Therapie bis zur Infektionskontrolle</li> <li>● bei Wiederbehandlung nach vorherigem Wirkverlust und Unterbrechung der Therapie: ggf. 10 mg bid</li> </ul>
<p><b>Adalimumab</b> (2)</p>	<p><u>Kontraindikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile</li> <li>● Aktive TB, schwere Infektionen (z. B. Sepsis) oder opportunistische Infektionen</li> <li>● Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV)</li> <li>● von einer Therapieinduktion wird abgeraten bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit anderen biologischen DMARD (z. B. Anakinra oder Abatacept) behandelt werden</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Dosis- oder Frequenzanpassungen, Therapieabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Patienten ohne klinisches Ansprechen innerhalb von 12 Behandlungswochen: Überdenkung der Therapie</li> <li>● Patienten mit neu aufgetretener schwerer Infektion oder Sepsis: Unterbrechung der Therapie bis zur Infektionskontrolle</li> <li>● Patienten mit Anzeichen einer invasiven Pilzinfektion: Unterbrechung der Therapie</li> <li>● bei Auftreten einer HBV-Reaktivierung: Abbruch der Therapie</li> <li>● bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion oder anderer schwerwiegender allergischer Reaktionen: Abbruch der Therapie</li> <li>● Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten: ggf. Unterbrechung der Therapie</li> <li>● bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln: Abbruch der Therapie</li> <li>● bei Auftreten von Symptomen, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und positivem Test auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA: Abbruch der Therapie</li> <li>● bei Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS oder des peripheren Nervensystems: ggf. Abbruch der Therapie</li> </ul>
<p><b>Etanercept</b> (3)</p>	<p><u>Kontraindikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile</li> <li>● Sepsis oder Risiko einer Sepsis</li> <li>● Aktive Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen</li> <li>● von einer Therapieinduktion wird abgeraten bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit Abatacept behandelt werden</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Dosis- oder Frequenzanpassungen, Therapieabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Patienten ohne klinisches Ansprechen innerhalb von 12 Behandlungswochen: ggf.</li> </ul>

Wirkstoff	Kontraindikationen, Dosis-, Frequenz- oder sonstige Therapieanpassungen gemäß Fachinformation
	<p>Abbruch der Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit neu aufgetretener schwerer Infektion: Unterbrechung der Therapie bis zur Infektionskontrolle</li> <li>• Patienten mit Anzeichen einer invasiven Pilzinfektion: Unterbrechung der Therapie</li> <li>• bei Auftreten einer HBV-Reaktivierung: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion oder anderer schwerwiegender allergischer Reaktionen: Abbruch der Therapie</li> <li>• Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten (Blutdyskrasien): ggf. Unterbrechung der Therapie</li> </ul>
<p><b>Golimumab</b> (4)</p>	<p><u>Kontraindikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile</li> <li>• Aktive TB, schwere Infektionen (z. B. Sepsis) oder opportunistische Infektionen</li> <li>• Mittelschwere oder schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV)</li> <li>• von einer Therapieinduktion wird abgeraten bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit Anakinra oder Abatacept behandelt werden</li> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit anderen biologischen Arzneimitteln behandelt werden</li> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen oder infektiösen therapeutischen Agenzien behandelt werden</li> <li>○ Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Dosis- oder Frequenzanpassungen, Therapieabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten ohne belegten therapeutischen Nutzen innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d. h. nach 3-4 Dosen): ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten von schweren TB-Infektionen oder Sepsis: Abbruch der Behandlung</li> <li>• bei Auftreten einer neuen schwerwiegenden Infektion oder einer Sepsis: Unterbrechung der Therapie bis zur Infektionskontrolle</li> <li>• bei Auftreten einer HBV-Reaktivierung: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten mit neu diagnostizierter Kolondysplasie: ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS, einschließlich Multipler Sklerose, oder des peripheren Nervensystems: ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten von Symptomen, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und positivem Test auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten mit bestätigten erheblichen hämatologischen Auffälligkeiten: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion oder anderer schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen: Abbruch der Therapie</li> </ul>
<p><b>Infliximab</b> (5)</p>	<p><u>Kontraindikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen Infliximab, gegenüber anderen murinen Proteinen oder einen der sonstigen Bestandteile</li> <li>• TB, andere schwere Infektionen (z. B. Sepsis, Abszesse) oder opportunistische Infektionen</li> <li>• Mäßiggradige oder schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV)</li> <li>• von einer Therapieinduktion wird abgeraten bei:</li> </ul>

Wirkstoff	Kontraindikationen, Dosis-, Frequenz- oder sonstige Therapieanpassungen gemäß Fachinformation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit Anakinra oder Abatacept behandelt werden</li> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit anderen biologischen Arzneimitteln behandelt werden</li> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen oder infektiösen therapeutischen Agenzien behandelt werden</li> </ul> <p><u>Dosis- oder Frequenzanpassungen, Therapieabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Auftreten von schweren infusionsbedingten Reaktionen: Abbruch der Behandlung</li> <li>• bei Auftreten von schweren TB-Infektionen oder Sepsis: Abbruch der Behandlung</li> <li>• bei Auftreten einer neuen schweren Infektion oder einer Sepsis: Unterbrechung der Therapie bis zur Infektionskontrolle</li> <li>• bei Auftreten einer HBV-Reaktivierung: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten eines Ikterus und/oder ALT-Erhöhen um mindestens das Fünffache des oberen Normalwertes: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten von Symptomen, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und positivem Test auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS, einschließlich Multipler Sklerose, oder des peripheren Nervensystems, einschließlich des Guillain-Barré-Syndroms: ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten mit neu diagnostizierter Kolondysplasie: ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten mit bestätigten erheblichen hämatologischen Auffälligkeiten: ggf. Abbruch der Therapie</li> </ul>
<p>ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; BID: zweimal täglich; CYP: Cytochrom P450; DMARD: Krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBV: Hepatitis-B-Virus; NYHA: New York Heart Association; TB: Tuberkulose; TNF: Tumornekrosefaktor; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>	

### Patientenpräferenz

Im Anwendungsgebiet von Tofacitinib ist eine Reihe von Biologika zugelassen. Insgesamt ist der Wechsel von bDMARD-Therapien in der PsA eine empfohlene Strategie, wenn Patienten ein Therapieversagen erleben. Bei der Entscheidung, auf welchen Wirkstoff zu wechseln ist, müssen neben den Krankheitsmerkmalen auch die auftretenden Komorbiditäten, kardiometabolischen Risikofaktoren, die Behandlungshistorie und persönliche Präferenzen des Patienten berücksichtigt werden. Auch die Art der Verabreichung spielt eine Rolle bei der Patientenpräferenz. So bevorzugen viele Patienten die Selbstinjektion von subkutanen Formulierungen; Patienten mit beispielsweise Angst vor Nadeln bevorzugen möglicherweise vom Arzt verabreichte Infusionen (22). In einer großen internationalen Studie waren Bedenken hinsichtlich der Injektionen oder Reaktionen an der Injektionsstelle bei 10% der Patienten ein Grund für das Absetzen der Behandlung, die einen bDMARD erhielten (23). Eine orale Therapie wie Tofacitinib hat demgegenüber die Vorteile, dass keine Venenpunktion notwendig ist und die Patienten ihre Medikamente einfach zu Hause einnehmen können, unabhängig von einer medizinischen Einrichtung.

Aus dem Arzneimittelreport von 2016 geht hervor, dass 13,8% der Patienten mit PsA mit einem bDMARD behandelt werden (24). Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien (25) ist unter den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Etanercept, Infliximab, Adalimumab und Golimumab) kein klinischer Vorteil für einen der Wirkstoffe abzuleiten. Betrachtet man die Verteilung der Verordnungen der bDMARD im ambulanten Sektor, so ist Adalimumab mit 6,3% führend, gefolgt von Etanercept mit 4,6%. Einen geringeren Anteil haben Golimumab (1,6%), Infliximab (0,8%) und Ustekinumab (1,7%).

Es ist zu erwarten, dass nur für einen Teil der Patienten die Behandlung mit Tofacitinib zur Verfügung steht und eine vollständige Marktpenetration nicht eintreffen wird, da bereits weitere Therapieoptionen (IL-17-Inhibitoren, IL-12/23-Inhibitoren, CTLA-4-Agonist oder PDE-4-Hemmer) zur Verfügung stehen, auf die nach Versagen von einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor gewechselt werden kann. Eine quantitative Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Tofacitinib kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden.

### **Kontraindikationen**

Gemäß der Fachinformation (1) darf Tofacitinib nicht verabreicht werden bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einer der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation gelisteten sonstigen Bestandteile, mit einer aktiven TB oder schweren Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen, mit einer schweren Leberfunktionsstörung oder bei Schwangerschaft und Stillzeit.

Es liegen keine Daten zur Häufigkeit der aufgeführten Kontraindikationen in der Zielpopulation von Tofacitinib vor, so dass eine Verminderung der geschätzten Zielpopulation nicht vorgenommen werden kann.

### **Therapieabbrüche**

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden in der Studie OPAL BROADEN nach 12 Monaten nur bei 5,6% (5 mg Tofacitinib) beobachtet (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3). Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Tofacitinib im Versorgungsalltag existieren nicht. Aufgrund des geringen Anteils der Therapieabbrüche bei einer Tofacitinib-Therapie und der fehlenden Erfahrung im klinischen können diese Aspekte zur Beurteilung der Versorgungsanteile nicht herangezogen werden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.4 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es ist davon auszugehen, dass sich die Versorgungsanteile signifikant auf die in Abschnitt 3.3.4 errechneten Jahrestherapiekosten auswirken, da die genannten Zahlen für jeden Wirkstoff nur zuträfen, wenn die Gesamtheit aller Patienten der Zielpopulation ausschließlich

mit diesem Wirkstoff behandelt würde. Da jedoch, wie dargelegt, weder für die zu erwartenden Versorgungsanteile nach Markteintritt von Tofacitinib noch für die Entwicklung dieser Anteile in den Folgejahren hinreichend verlässliche Schätzgrundlagen existieren, sind zahlenmäßige Angaben hinsichtlich dieser Änderungen zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers nicht möglich.

### **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 zum durchschnittlichen Körpergewicht eines Deutschen wurden dem Mikrozensus 2013 des statistischen Bundesamtes entnommen (8). Die Angaben zu den DDD entstammen der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland in 2018 (7). Zum Teil wurden für sie für die in diesem Dossier beschriebene Indikation auf dem Jahresdurchschnittsverbrauch basierend berechnet.

Die Preisangaben zur Berechnung der GKV-Kosten der zVT in Abschnitt 3.3.3 entstammen der LAUER-Steuer mit dem Informationsstand vom 01.06.2018 (<https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>).

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeiten (Abschnitt 3.3.3) wurden den Fachinformationen der oben genannten Arzneimittel entnommen, die EBM-Ziffern, Punktwerte und Kosten der einzelnen GKV-Leistungen sind dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand 1. Quartal 2018 (9).

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.4 wurde sowohl der errechnete Jahresdurchschnittsverbrauch aus Abschnitt 3.3.2 als auch die Arzneimittelkosten und Packungsgrößen aus Abschnitt 3.3.3 sowie die Kosten für GKV-Zusatzleistungen aus Abschnitt 3.3.3 herangezogen (26).

### 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. Pfizer Ltd. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2018. 2018.
2. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: April 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 15.06.2018]
3. HEXAL AG. Fachinformation Erelzi® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: November 2017. 2017. Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Erelzi-50-mg-Injektionsloesung-im-Fertigpen\\_1047673/fachinformation#](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Erelzi-50-mg-Injektionsloesung-im-Fertigpen_1047673/fachinformation#). [Zugriff
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung, Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: März 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
5. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
6. HEXAL AG. Fachinformation MTX HEXAL® 10 mg Tabletten. Stand: Oktober 2016. 2016. Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/MTX-HEXAL-10-mg-Tabletten\\_117469/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/MTX-HEXAL-10-mg-Tabletten_117469/fachinformation). [Zugriff
7. DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. 2018. Verfügbar unter: [https://www.wido.de/amtl\\_atc-code.html](https://www.wido.de/amtl_atc-code.html). [Zugriff am: 23.01.2018]
8. DESTATIS (Statistisches Bundesamt). Zahlen und Fakten - Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2018. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. [Zugriff am: 23.01.2018]
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2018. 2018. Verfügbar unter: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_2\\_Quartal\\_2018.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2018.pdf). [Zugriff am: 06.06.2018]
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vedolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014; IQWiG-Berichte – Nr. 247.
11. Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Deutscher Apothekerverband e.V. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5

- der Arzneimittelpreisverordnung). 2009. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20100101\\_Hilfstaxe\\_11521.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf). [Zugriff am: 14.02.2018]
12. Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Deutscher Apothekerverband e.V. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen - Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern. 2015. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM\\_Anlagenuebersicht\\_zur\\_Hilfstaxe\\_gueltig\\_ab\\_01032016.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_Anlagenuebersicht_zur_Hilfstaxe_gueltig_ab_01032016.pdf). [Zugriff am: 14.02.2018]
  13. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2017: Bevölkerung, Familien, Lebensformen (Stand: 31.12.2015). 2017. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 11.01.2018]
  14. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Leflon 10 mg/20 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 15.06.2018]
  15. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Januar 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
  16. Pfizer Ltd. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Januar 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
  17. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung; STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2017. 2017. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
  18. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: April 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 21.06.2018]
  19. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / 80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: April 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
  20. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA. Fachinformation ORENCIA® 125 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Juli 2017. 2017. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
  21. Celgene Europe Ltd. Fachinformation Otezla® Filmtabletten. Stand: Dezember 2017. 2017. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 15.06.2018]
  22. Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;47(1):29-37. Epub 2017/04/02.
  23. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(5):871-81.e1-30. Epub 2014/03/01.
  24. Grandt D, Schubert I. Arzneimittelreport 2016, Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39. 2016.

25. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(3):499-510. Epub 2015/12/09.
26. Pfizer Pharma GmbH. Kalkulation zum Verbrauch und der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie im AWG A - PsA. 2018.

### **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 zu Tofacitinib (1). Im Folgenden wird auf die jeweiligen Abschnitte der Fachinformation verwiesen, der besseren Lesbarkeit wegen jedoch nicht jedes Mal das Zitat angegeben.

#### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 5 mg.

#### **Dosisanpassung**

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich.

#### **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. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count, ALC) unter  $750 \text{ Zellen/mm}^3$  sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-26: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

<b>Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Empfehlung</b>
ALC größer oder gleich 750	Dosis sollte beibehalten werden.
ALC 500-750	Bei einer anhaltenden Abnahme (zwei Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die ALC größer als 750 ist. Bei Patienten unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten unter zweimal täglich 5 mg Tofacitinib sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ALC über 750 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ALC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von sieben Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.
ALC: Absolute Lymphozytenzahl	

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

Tabelle 3-27: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

<b>Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Empfehlung</b>
ANC größer oder gleich 1.000	Dosis sollte beibehalten werden.
ANC 500-1.000	Bei einer anhaltenden Abnahme (zwei Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die ANC größer als 1.000 ist. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ANC über 1.000 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ANC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von sieben Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.
ANC: Absolute Lymphozytenzahl	

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

Tabelle 3-28: Niedriger Hämoglobinwert

<b>Niedriger Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (g/dl)</b>	<b>Empfehlung</b>
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.
Hb: Hämoglobin	

### *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln*

Die tägliche Tofacitinib-Gesamtdosis sollte bei Patienten, die starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (z. B. Ketoconazol) erhalten, und 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 Fachinformation), wie folgt halbiert werden:

- Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich 5 mg reduziert werden.
- Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden.

### **Besondere Patientengruppen**

#### *Ältere Patienten*

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

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Tabelle 3-29: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

Leberfunktionsstörung	Klassifizierung	Dosisanpassung
Leicht	Child Pugh A	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	Child Pugh B	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, falls die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 5 mg beträgt. Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, falls die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 10 mg beträgt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).
Schwer	Child Pugh C	Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Tabelle 3-30: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Clearance	Dosisanpassung
Leicht	50–80 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	30–49 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Schwer	< 30 ml/min	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, falls die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 5 mg beträgt. Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, falls die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 10 mg beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

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

### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive TB, 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**

#### ***Kombination mit anderen Therapien***

Die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Biologika wie TNF-Antagonisten, IL-1R-Antagonisten, IL-6R-Antagonisten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, IL-17-Antagonisten, IL-12/IL-23-Antagonisten, Integrin-Antikörpern, selektiven Co-Stimulations-Modulatoren und starken Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin und Tacrolimus wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines erhöhten Infektionsrisikos zu vermeiden.

Bei der Kombination von Tofacitinib mit MTX traten in klinischen RA-Studien Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Monotherapie mit Tofacitinib.

Die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Phosphodiesterase-4-Inhibitoren wurde in klinischen Tofacitinib-Studien nicht untersucht.

#### ***Schwere Infektionen***

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

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

Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit Tofacitinib 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 Tofacitinib 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 Tofacitinib 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 Fachinformation).

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 Fachinformation erläutert.

### ***Tuberkulose***

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

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

Die Patienten sind vor und während der Anwendung von Tofacitinib nach geltenden Leitlinien auf eine latente oder aktive TB-Infektion zu untersuchen und zu testen.

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

Bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte und bei denen eine adäquate Behandlung nicht bestätigt werden kann, und bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber bestehenden Risikofaktoren für eine TB-Infektion, sollte vor der Einnahme von Tofacitinib eine antituberkulöse Therapie erwogen werden. Es wird empfohlen, mit einem in der TB-Behandlung 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 TB zu überwachen. Dies gilt auch für Patienten, die vor Beginn der Therapie negativ auf eine latente TB-Infektion getestet wurden.

### ***Virusreaktivierung***

In klinischen Studien mit Tofacitinib sind eine Virusreaktivierung und Fälle einer Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes Zoster) aufgetreten. Bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes Zoster erhöht zu sein bei:

- Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft
- Patienten mit einer ALC unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Herpes Zoster (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Patienten mit langjähriger RA, die zuvor mit zwei oder mehr biologischen DMARD behandelt wurden.
- Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg behandelt wurden.

Die Wirkung von Tofacitinib 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 Tofacitinib sollte eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden.

### ***Malignität und lymphoproliferative Erkrankung***

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

Bei mit Tofacitinib 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 Tofacitinib 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 Tofacitinib auf die Entwicklung und den Verlauf von Malignomen ist nicht bekannt.

### ***Nicht-melanozytärer Hautkrebs***

Bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, wurde über Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs berichtet. Das Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs könnte bei Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib behandelt werden, höher sein als bei

Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen (siehe Tabelle 6 in Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### ***Interstitielle Lungenerkrankung***

Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung in der Vorgeschichte, da sie für Infektionen anfälliger sein können. In klinischen RA-Studien und in der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einige davon mit tödlichem Ausgang) bei mit Tofacitinib behandelten Patienten berichtet, obwohl die Rolle der 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. Tofacitinib 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 nicht-steroidale 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- und PsA-Patienten tragen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, sollten daher Risikofaktoren (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie) im Rahmen der üblichen Standardbetreuung kontrollieren lassen.

### ***Leberenzyme***

Die Behandlung mit Tofacitinib ging bei einigen Patienten mit einer erhöhten Rate von Leberwerterhöhungen einher (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei der Einleitung einer Tofacitinib-Behandlung von Patienten mit erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase ist Vorsicht geboten, besonders dann, wenn sie in Kombination mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. MTX, 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 Tofacitinib solange unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen worden ist.

### ***Überempfindlichkeit***

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Arzneimittel-Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit der Anwendung von Tofacitinib berichtet. Allergische Reaktionen

einschließlich Angioödem und Urtikaria sowie schwerwiegende Reaktionen traten auf. Wenn schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, sollte Tofacitinib unverzüglich abgesetzt werden.

### **Laborparameter**

#### *Lymphozyten*

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

#### *Neutrophile*

Die Behandlung mit Tofacitinib 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 ANC unter  $1.000 \text{ Zellen/mm}^3$  sollte keine Behandlung mit Tofacitinib eingeleitet werden. Die ANC sollte bei Therapiebeginn, nach vier- bis achtwöchiger Behandlung und danach alle drei Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund der ANC siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

#### *Hämoglobin*

Die Behandlung mit Tofacitinib wurde mit einer Abnahme der Hämoglobinwerte in Verbindung gebracht. Es wird empfohlen, die Tofacitinib-Behandlung bei Patienten mit einem Hämoglobin-Wert unter  $9 \text{ g/dl}$  nicht zu beginnen. Der Hämoglobinwert sollte bei Therapiebeginn, nach vier bis achtwöchiger Behandlung und danach alle drei Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund des Hämoglobinwerts siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

#### *Überwachung der Lipidwerte*

Während der Behandlung mit Tofacitinib 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 sechs Wochen zu beobachten. Acht Wochen nach Beginn der Tofacitinib-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 Tofacitinib können mit einer Statin-Therapie auf die Werte vor der Behandlung gesenkt werden.

### **Impfungen**

Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte der Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfpfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden. Es wird

empfohlen, Lebendimpfstoffe nicht gleichzeitig mit Tofacitinib anzuwenden. Bei der Entscheidung über die Anwendung von Lebendimpfstoffen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib 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 zwei oder mehr biologische DMARD 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 zwei Wochen, vorzugsweise aber vier Wochen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib erfolgen, oder gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen zur Anwendung von immunmodulierenden Arzneimitteln. Bezüglich einer Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe auf Patienten unter Tofacitinib liegen keine Daten vor.

### ***Lactose***

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### ***Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik von Tofacitinib durch andere Arzneimittel***

Da Tofacitinib durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wahrscheinlich. Die Tofacitinib-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 Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin) verringert sich die Tofacitinib-Exposition. CYP2C19-Inhibitoren alleine oder P-Glykoprotein beeinflussen die Pharmakokinetik von Tofacitinib 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 area under the curve (AUC) von Tofacitinib, während Rifampicin (ein starker CYP3A4-Induktor) die AUC erniedrigte. Die gleichzeitige Anwendung von Tofacitinib und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) kann zu einem Verlust oder zu einer Verringerung des klinischen

Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren mit Tofacitinib wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Fluconazol erhöhte den  $C_{\max}$ -Wert von Tofacitinib, während Tacrolimus, Ciclosporin und Rifampicin den  $C_{\max}$  von Tofacitinib senkten. Die gleichzeitige Anwendung von einmal wöchentlich 15 mg bis 25 mg MTX hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Tofacitinib bei RA-Patienten.

### ***Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch Tofacitinib***

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tofacitinib mit einmal wöchentlich 15 mg bis 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.

## **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 Fachinformation).

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

### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen***

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

### ***Stillzeit***

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

**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 Fachinformation).

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

*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.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheiten verfügen, für die Tofacitinib indiziert ist.

*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.

### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (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 Tofacitinib 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, 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 Tofacitinib vermarktet wird, allen Ärzten und Patienten bzw. deren Betreuern, die Tofacitinib 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 Register British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR), Antirheumatic Therapies in Sweden (ARTIS), Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie (RABBIT) und Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIODABASER) 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 Tofacitinib angewendet wird, und Erkrankungen, bei denen Tofacitinib nicht angewendet werden sollte

- Auflistung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die mit der Anwendung von Tofacitinib nicht kompatibel sind
- Die Notwendigkeit, mit den Patienten die mit der Anwendung von Tofacitinib verbundenen Risiken zu besprechen, insbesondere in Bezug auf Infektionen, Herpes Zoster, 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 Tofacitinib anwendet, z. B. in Notfallsituationen
- Dass die Behandlung mit Tofacitinib das Risiko von Infektionen und nicht-melanozytärem 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 Biologika 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 Risiko-Management-Plan (risk-management-plan, RMP) beschrieben (2). 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 Kommissionsentscheidung (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. Inhalt und Aufmachung dieser Materialien sowie der Kommunikationsplan (Verteilungswege, Zielgruppen) sind vor der Markteinführung von Tofacitinib und nach jeder Änderung des Anhangs 10 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	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine Risikominimierungsmaßnahmen</b>	<b>Angaben aus der Fachinformation</b>
Herpes Zoster Reaktivierung	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Abfall der Neutrophilen und Neutropenie	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Abfall der Lymphozyten und Lymphopenie	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Abfall des Hämoglobins und Anämie	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Erhöhung des Blutfetts und Hyperlipidämie	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Nicht melanozytärer Hautkrebs	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Transaminasen-Erhöhung und mögliche Arzneimittelinduzierte Leberschädigung	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Malignität	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Kardiovaskuläres Risiko	Kennzeichnung	keine
Magen-Darm-Perforation	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Interstitielle Lungenerkrankung	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Progressive multifokale Leukenzephalopathie	Nicht zutreffend	keine
Erhöhte Immunsuppression bei Kombination mit bDMARD und immunsupprimierender Arzneimittel, einschließlich B-Lymphozyten senkender Arzneimittel	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Kombination von Tofacitinib mit MTX bei RA oder PsA Patienten	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Virale Primärinfektion	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominierungsmaßnahmen	Angaben aus der Fachinformation
nach Impfung mit Lebendimpfstoffen		zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Erhöhte Tofacitinib-Spiegel bei Kombination mit CYP3A4- und CYP2C19-Hemmern	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Off-Label Use einschließlich bei Kindern mit JIA oder CED	Kennzeichnung	keine
Höhere Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen bei älteren Patienten	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
<b>Fehlende Informationen</b>		
Effekte auf die Schwangerschaft und den Fötus	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Stillzeit	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Einfluss auf die Impfeffektivität	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Patienten mit milder, mäßiger oder schwerer Leberfunktionseinschränkung	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung	Kennzeichnung	keine
Patienten mit nachgewiesener Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion	Kennzeichnung	keine
Patienten mit erhöhten Transaminasen	Kennzeichnung	keine
Krebspatienten	Kennzeichnung	keine
bDMARD: biologische DMARD; CED: Chronisch entzündliche Darmerkrankung; CYP: Cytochrom P450; DMARD: Krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; RA: Rheumatoide Arthritis		

*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 Therapieveruchs, 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.*

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem RMP zu Tofacitinib entnommen (1-3).

### **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. Pfizer Ltd. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2018. 2018.
2. Pfizer Ltd. Tofacitinib - RISK MANAGEMENT PLAN. 2018.
3. Pfizer Ltd. Tofacitinib - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2018.