

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Filgotinib (Jyseleca®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand 14.10.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib gegenüber Adalimumab zu Woche 52 für Teilpopulation B basierend auf der RCT FINCH 1	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es sind keine Abbildungen im Dokument vorhanden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bDMARD	Biologisches DMARD (biological DMARD)
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRP	C-reaktives Protein
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
csDMARD	Konventionelles synthetisches DMARD (conventional synthetic DMARD)
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-modifying Anti-rheumatic Drug)
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (European Quality of Life 5 Dimensions)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire - Disability Index
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i. d. R.	In der Regel
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LSMD	Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate (Least Squares Mean Difference)
MCS	Psychische Summenskala (Mental Component Summary)
MTX	Methotrexat
n. s.	Nicht signifikant

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PCS	Körperliche Summenskala (Physical Component Summary)
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	Zielgerichtetes synthetisches DMARD (targeted synthetic DMARD)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
tsDMARD	Zielgerichtetes synthetisches DMARD (targeted synthetic DMARD)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstr. 17 82152 Martinsried / München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences Ireland UC
Anschrift:	Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Filgotinib
Handelsname:	Jyseleca®
ATC-Code:	L04AA45
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43597
Pharmazentralnummer (PZN)	16731438 (100 mg, 30 Filmtabletten) 16731444 (100 mg, 90 Filmtabletten) 16731450 (200 mg, 30 Filmtabletten) 16731467 (200 mg, 90 Filmtabletten)
ICD-10-GM-Code	M05 M06
Alpha-ID	I6556; I6559; I6561; I68174; I79005; I6562; I12821; I9005; I12822; I9006; I12825; I9003; I9004; I73261; I110748; I12824; I12823; I12826

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.	24.09.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ Abkürzungen: s. Abkürzungsverzeichnis		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.	<p>Teilpopulation A: Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARD, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Filgotinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alternative klassische DMARD, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

¹ Ungünstige Prognosefaktoren:

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		<p>Teilpopulation B: Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARD (bDMARD) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARD (tsDMARD) angezeigt ist:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Filgotinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bDMARD oder tsDMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder -Ungeeignetheit) <p>Teilpopulation C: Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Filgotinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat ist:</p> <p>Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder -Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>Abkürzungen: s. Abkürzungsverzeichnis</p>		

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

Ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 15.07.2019 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-105).

Als Ergebnis der Beratung wurde die aufgeführte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet von Filgotinib, auf das sich dieses Dokument bezieht, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer, Gilead Sciences GmbH, schließt sich den Ausführungen des G-BA an, mit denen die Bestimmung der zVT anhand der vier Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA, ausgehend vom geplanten Anwendungsgebiet von Filgotinib, vom G-BA begründet wurde.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Filgotinib gegenüber der zVT liegt für die Teilpopulation B (Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist) die direkt vergleichende RCT FINCH 1 vor. FINCH 1 vergleicht Filgotinib (+MTX) mit Adalimumab (+MTX) in Patienten, die auf MTX unzureichend ansprechen.

Die als Fazit-relevant eingestuften Ergebnisse werden dargestellt.

Ergebnisse zur Morbidität – Erreichen des Therapieziels

Ergebnisse zur klinischen Remission

In FINCH 1 erreichten zu Woche 52 jeweils 30% der Patienten im Filgotinib-Arm eine klinische Remission auf Basis des Clinical Disease Activity Index (CDAI) und Simplified Disease Activity Index (SDAI), im Adalimumab-Arm 23% bzw. 24%. Die numerischen Vorteile im SDAI bestätigen das für den CDAI $\leq 2,8$ und die Boolesche Remission statistisch signifikante Ergebnis (s. Tabelle 1-7).

In den ergänzenden Analysen zu Woche 24 waren der über den SDAI und die Boolesche Remission operationalisierte Effekt zugunsten von Filgotinib jeweils signifikant.

Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität

Etwa 67% der Patienten im Filgotinib-Arm hatten zu Woche 52 eine niedrige Krankheitsaktivität gegenüber etwa 60% im Adalimumab-Arm. Für den SDAI und den DAS28 (CRP) ist der Behandlungsunterschied zugunsten von Filgotinib statistisch signifikant. Die numerischen Vorteile im CDAI bestätigen dieses Ergebnis. (s. Tabelle 1-7).

Die ergänzenden Analysen zu Woche 24 ergaben ebenfalls positive Effekte von Filgotinib gegenüber Adalimumab: Der über den CDAI, SDAI und DAS28 (CRP) operationalisierte Effekt ist jeweils signifikant.

Ergebnisse zur Morbidität – patientenberichtete Symptomatik

Mit Filgotinib war der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI) und der Fatigue erreichten, numerisch etwa 5% höher als im Adalimumab-Arm (p=n. s.).

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen***Gesamtraten***

In beiden Behandlungsarmen traten keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte im Hinblick auf UE-, SUE-Raten und Therapieabbrüche aufgrund von UE und Todesfälle auf (s. Tabelle 1-7).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Bei der Systemorganklasse (SOC) Infektionen traten keine signifikanten Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsarmen auf. Infektionen von besonderem Interesse traten nur vereinzelt auf, ebenfalls ohne signifikante Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsarmen.

Bei anderen unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse traten ebenfalls keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte auf.

UE unterteilt nach SOC und PT

Fazit-relevante Behandlungseffekte traten nicht auf.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für alle Fazit-relevanten Endpunkte traten keine Effektmodifikationen auf, die als Fazit-relevant erachtet wurden.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.	Nein
	Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist.	Ja
	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ Abkürzungen: s. Abkürzungsverzeichnis		

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

Die Ergebnisse der RCT FINCH 1 sind hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Auf dieser Grundlage können für die Aussagekraft aller Endpunkte Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden (s. Tabelle 1-8).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib gegenüber Adalimumab zu Woche 52 für Teilpopulation B basierend auf der RCT FINCH 1

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzen
Morbidität – Erreichen des Therapieziels		
Klinische Remission		
CDAI \leq 2,8	RR: 1,29 [1,02; 1,64], 0,035	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß gering
SDAI \leq 3,3	RR: 1,24 [0,98; 1,56], 0,074	
Boolesche Remission	RR: 1,34 [1,00; 1,79], 0,047	
Niedrige Krankheitsaktivität		
CDAI \leq 10	RR: 1,09 [0,98; 1,21], 0,11	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß gering
SDAI \leq 11	RR: 1,12 [1,01; 1,24], 0,039	
DAS28 (CRP) \leq 3,2	RR: 1,12 [1,00; 1,25], 0,041	
Morbidität – patientenberichtete Symptomatik		
HAQ-DI – Verbesserung um \geq 0,22 Punkte	RR: 1,07 [0,98; 1,17], 0,11	Zusatznutzen nicht belegt
FACIT-Fatigue – Verbesserung um \geq 4 Punkte	RR: 1,07 [0,96; 1,20], 0,22	
Selbstbeurteilung des Patienten der Krankheitsaktivität VAS	LSMD: -2 [-5; 1], 0,27	
Schmerz VAS	LSMD: -2 [-5; 2], 0,31	
EQ-5D VAS	LSMD: 1 [-2; 4], 0,53	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 MCS	RR: 1,04 [0,89; 1,21], 0,63	Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 PCS	RR: 1,03 [0,93; 1,14], 0,56	
Unerwünschte Ereignisse		
UE	RR: 1,01 [0,93; 1,10] 0,86	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR: 1,09 [0,65; 1,82] 0,75	
Nicht-schwere UE (Grad 1-2)	RR: 1,01 [0,93; 1,10] 0,82	
Schwere UE (Grad \geq 3)	RR: 1,37 [0,90; 2,09] 0,15	
Therapieabbruch wegen UE	RR: 0,99 [0,55; 1,77], 0,97	
Todesfälle	RR: 2,05 [0,21; 19,65], 0,53	
Abkürzungen: s. Abkürzungsverzeichnis.		

Morbidität – Erreichen des Therapieziels

Primäres Therapieziel bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist das Erreichen einer klinischen Remission. Ist eine klinische Remission nicht erreichbar, wird als alternatives Therapieziel eine niedrige Krankheitsaktivität angestrebt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Klinische Remission*

In FINCH 1 erreichten zu Woche 52 auf Basis des CDAI und SDAI 30% der Patienten im Filgotinib-Arm eine klinische Remission gegenüber etwa 23% bzw. 24% der Patienten im Adalimumab-Arm.

Der Behandlungsunterschied zugunsten von Filgotinib ist sowohl auf Basis des CDAI als auch der Booleschen Remission statistisch signifikant.

Niedrige Krankheitsaktivität

Auch hier zeigte sich der Vorteil der Behandlung mit Filgotinib: Etwa 67% der Patienten im Filgotinib-Arm hatten zu Woche 52 eine niedrige Krankheitsaktivität gegenüber etwa 60% der Patienten im Adalimumab-Arm. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Filgotinib ist sowohl auf Basis des SDAI als auch des DAS28 (CRP) statistisch signifikant.

Auch die Analysen zu Woche 24 zeigen konsistent positive Effekte von Filgotinib gegenüber Adalimumab.

Die Wirkung von Filgotinib ist bereits ab der ersten Visite messbar und ergibt bereits zu Woche 24 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Filgotinib bei der klinischen Remission und der niedrigen Krankheitsaktivität. Dies unterstreicht den frühen und anhaltenden Vorteil einer Behandlung mit Filgotinib.

Durch Erreichen einer klinischen Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität werden schwere Symptome und Folgekomplikationen durch irreversible Schädigungen vermindert. Die erreichte Verbesserung entspricht daher einem Zusatznutzen von geringem Ausmaß.

Insgesamt wird für den Endpunkt Erreichen des Therapieziels **ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von geringem Ausmaß** für Filgotinib abgeleitet.

Morbidität – patientenberichtete Symptomatik

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik wird kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Filgotinib abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Filgotinib abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtraten der UE waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Bei Therapieabbrüchen aufgrund UE, Todesfällen und Ereignissen von speziellem Interesse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Filgotinib abgeleitet.

Gesamtfazit

In der Gesamtschau ist Filgotinib bei Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist, sehr gut wirksam und verträglich. Im Vergleich zur zVT ergeben sich Vorteile im Hinblick auf die Wirksamkeit bei einem vergleichbaren Verträglichkeitsprofil.

In FINCH 1 zeigten sich signifikante Vorteile für Filgotinib (+MTX) im Vergleich zu Adalimumab (+MTX) bei dem Endpunkt Erreichen des Therapieziels für die klinische Remission und die niedrige Krankheitsaktivität.

Das Verträglichkeitsprofil ist hinsichtlich aller Endpunkte in der Kategorie unerwünschte Ereignisse vergleichbar. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterscheidet sich Filgotinib nicht von Adalimumab.

Filgotinib führt gegenüber Adalimumab zu einer moderaten – und nicht nur geringfügigen – Verbesserung der Symptomatik, die sich im Erreichen der Therapieziele zeigt. Somit ist Filgotinib eine relevante neue Therapieoption. Vor dem Hintergrund einer jahre- oder lebenslangen Therapie der Patienten mit rheumatoider Arthritis wird insgesamt für Filgotinib ein **Hinweis für einen Zusatznutzen von geringem Ausmaß** abgeleitet.

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

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

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

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Filgotinib sind erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Zielpopulation umfasst somit Patienten, die trotz einer vorangegangenen Behandlung das Therapieziel klinische Remission oder niedrige Krankheitsaktivität noch nicht erreicht haben. Der G-BA hat diese Patienten in drei Teilpopulationen eingeteilt:

Teilpopulation A: Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARD, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Teilpopulation B: Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist.

Teilpopulation C: Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Filgotinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.

² Ungünstige Prognosefaktoren:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Das Erreichen einer rechtzeitigen und anhaltenden klinischen Remission (oder niedrigen Krankheitsaktivität) ist das Behandlungsziel für alle Patienten mit rheumatoider Arthritis. Patienten, die das Behandlungsziel nicht erreichen, müssen die Behandlung eskalieren und i. d. R. die Therapie wechseln – zu einer Behandlung mit einem anderen Wirkmechanismus, ggf. auch innerhalb derselben Substanzklasse. In besonderen Therapiesituationen kann ein schneller Wirkungseintritt oder rasches Absetzen eines Medikaments erforderlich sein. Daher besteht ein Bedarf an neuen therapeutischen Alternativen, die eine erhebliche Wirksamkeit – einschließlich der Wirkung auf die Krankheitsaktivität und des Schutzes vor einem Fortschreiten der Gelenkschädigung – mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil bieten.

Der orale JAK-Inhibitor Filgotinib deckt den bestehenden Bedarf und erweitert die Substanzklasse der JAK-Inhibitoren um eine solche Option. Die Behandlung mit Filgotinib, das einen raschen Wirkungseintritt und eine im Vergleich mit bDMARD kurze Halbwertszeit hat, lässt sich gut steuern. Dadurch wird sichergestellt, dass das Behandlungsziel bei einem Therapiewechsel ohne Unterbrechung weiterverfolgt werden kann. Filgotinib kann als Mono- und als Kombinationstherapie angewendet werden und hat ein geringes Arzneimittelinteraktionspotenzial. Ein Monitoring auf die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern ist im Unterschied zu Biologika nicht erforderlich.

Die Deckung des medizinischen Bedarfs durch Filgotinib wird durch die Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität und/oder klinischen Remission in allen Phase-III-Studien sowie durch die statistisch signifikanten Vorteile gegenüber Adalimumab in der FINCH 1-Studie bestätigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Mittelschwere bis schwere aktive RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	107.341 – 257.619
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung Abkürzungen: s. Abkürzungsverzeichnis		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Mittelschwere bis schwere aktive RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist. – Behandlung mit Filgotinib in Kombination mit MTX	Hinweis für einen Zusatznutzen von geringem Ausmaß	69.379 – 171.898
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung Abkürzungen: s. Abkürzungsverzeichnis				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Mittelschwere bis schwere aktive RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	14.841,18 €
Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel: Methotrexat		
A	Mittelschwere bis schwere aktive RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	50,33 – 125,41 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung Abkürzungen: s. Abkürzungsverzeichnis		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
csDMARD				
A	Mittelschwere bis schwere aktive RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Methotrexat	Teilpopulation A Monotherapie oder Kombinationspartner Teilpopulationen B/C: Kombinationspartner	50,33-125,41 €
		Chloroquinphosphat	Teilpopulation A	96,60 €
		Hydroxychloroquin-sulfat	Teilpopulation A	176,30 €
		Leflunomid	Teilpopulation A	584,88-913,27 €
		Sulfasalazin	Teilpopulation A	335,69-503,19 €
tsDMARD				
JAK-Inhibitoren				
A	Mittelschwere bis schwere aktive RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Baricitinib	Teilpopulationen B/C	14.108,98 €
		Tofacitinib	Teilpopulationen B/C	12.317,59 €
bDMARD				
TNF-Antagonisten				
A	Mittelschwere bis schwere aktive RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab	Teilpopulationen B/C	11.331,66-22.508,64 €
		Certolizumab-Pegol	Teilpopulationen B/C	19.370,65 €
		Etanercept	Teilpopulationen B/C	16.558,32 €
		Golimumab	Teilpopulationen B/C	20.594,68 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
IL-6-Rezeptor-Antagonisten				
A	Mittelschwere bis schwere aktive RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Sarilumab	Teilpopulationen B/C	16.833,61 €
		Tocilizumab	Teilpopulationen B/C	21.551,92 €
T-Zell-Modulator				
A	Mittelschwere bis schwere aktive RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Abatacept	Teilpopulationen B/C	18.555,05 €
Anti-CD20-Antikörper				
A	Mittelschwere bis schwere aktive RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Rituximab	Teilpopulation C	6.733,98- 13.283,64 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Populationsdefinitionen:</p> <p>Teilpopulation A: Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Teilpopulation B: Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist.</p> <p>Teilpopulation C: Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Abkürzungen: s. Abkürzungsverzeichnis</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Filgotinib sind in der Produktinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben.

Die Behandlung mit Filgotinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis hat.

Die empfohlene Dosis von Filgotinib beträgt für erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis 200 mg einmal täglich.

Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis < 60 ml/min) wird eine Dosis von 100 mg Filgotinib einmal täglich empfohlen.

Gegenanzeigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).