

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Filgotinib (Jyseleca<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

### **Modul 3 A**

*Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer  
aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen  
Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit  
einem oder mehreren DMARD 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

Stand: 14.10.2020

# 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 .....   | 10       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....   | 12       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....  | 13       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....   | 13       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....   | 16       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....  | 16       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....   | 19       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....  | 21       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....  | 24       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen .....   | 34       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....  | 35       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....   | 36       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....   | 41       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....  | 42       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie .....  | 53       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie .....   | 55       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....  | 61       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....   | 80       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....  | 82       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....  | 83       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....   | 84       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 87       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....   | 87       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....  | 94       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels .....  | 94       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....  | 99       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 102      |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....  | 102      |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....   | 102      |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen<br>Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b<br>Satz 5 SGB V ..... | 103      |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....   | 105      |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Ableitung der 1-Jahres-Prävalenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis in Deutschland.....   | 23           |
| Tabelle 3-2: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis bei Patienten $\geq 18$ Jahre.....  | 24           |
| Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....  | 25           |
| Tabelle 3-4: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation A in Fragestellung 1 (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis <i>ohne ungünstige</i> Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem csDMARD (Teilpopulation A))..... | 29           |
| Tabelle 3-5: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation B in Fragestellung 2 (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist) (Teilpopulation B).....   | 32           |
| Tabelle 3-6: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation C in Fragestellung 3 (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD) (Teilpopulation C).....               | 34           |
| Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....  | 35           |
| Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 43           |
| Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 51           |
| Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 53           |
| Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 56           |
| Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 59           |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 62           |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 71           |
| Tabelle 3-15: Prämedikation bei Rituximab .....  | 72           |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....   | 73           |
| Tabelle 3-17: Sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe.....   | 80           |
| Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....  | 80           |

Tabelle 3-19: Tabelle 1 der Fachinformation – Überwachung der Laborparameter..... 88

Tabelle 3-20: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen..... 99

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 99

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 103

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Es sind keine Abbildungen im Dokument vorhanden.

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| ACR              | American College of Rheumatology   |
| ALC              | Absolute Lymphozytenzahl<br>(Absolute Lymphocyte Count)                              |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung  |
| ANC              | Absolute Neutrophilenzahl  |
| BCG              | Bacillus Calmette-Guérin   |
| bDMARD           | Biologisches DMARD<br>(biological DMARD)   |
| CDAI             | Clinical Disease Activity Index  |
| CFP              | Culture Filtrate Protein   |
| CrCl             | Kreatinin-Clearance<br>(Creatinine Clearance)  |
| CRP              | C-reaktives Protein  |
| csDMARD          | Konventionelles synthetisches DMARD<br>(conventional synthetic DMARD)                |
| CYP              | Cytochrom-P450   |
| DAS28            | Disease Activity Score 28  |
| DAV              | Deutscher Apothekerverband   |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information                    |
| DMARD            | Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum<br>(Disease-modifying Anti-rheumatic Drug) |
| DNA              | Desoxyribonukleinsäure<br>(Desoxyribonucleic acid)                                   |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab  |
| EPAR             | European Public Assessment Report  |
| ESAT             | Early Secreted Antigenic Target  |
| ESR              | Erythrozytensedimentationsrate   |
| EU               | Europäische Union  |
| EULAR            | European League against Rheumatism   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| GOP              | Gebührenordnungsposition   |
| HAQ-DI           | Health Assessment Questionnaire - Disability Index                                   |
| Hb               | Hämoglobin   |
| HBc              | Hepatitis-B-core   |
| HBs              | Hepatitis-B-surface  |
| HBs-Antigen      | Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen   |
| HBV              | Hepatitis-B-Virus  |
| HDL              | High Density Lipoprotein   |
| IL               | Interleukin  |
| IQWiG            | Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                    |
| IU               | International Unit   |
| i.v.             | Intravenös   |
| JAK              | Januskinase  |
| KBV              | Kassenärztliche Bundesvereinigung  |
| LDA              | Niedrige Krankheitsaktivität<br>(Low Disease Activity)                               |
| LDL              | Low Density Lipoprotein  |
| LE               | Lungenembolie  |
| MACE             | Schwere kardiovaskuläre Ereignisse<br>(Major Adverse Cardiovascular Events)          |
| MAH              | Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen<br>(Marketing Authorisation Holder) |
| MTX              | Methotrexat  |
| NMSC             | Nicht-melanomer Hautkrebs<br>(Non-Melanoma Skin Cancer)                              |
| p. o.            | Per oral   |
| RMP              | Risk-Management-Plan   |
| s.c.             | Subkutan   |
| SDAI             | Simplified Disease Activity Index  |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| TB               | Tuberkulose  |
| TNF              | Tumornekrosefaktor   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| tsDMARD          | Zielgerichtetes synthetisches DMARD<br>(targeted synthetic DMARD) |
| TVT              | Tiefe Venenthrombose  |
| VAS              | Visuelle Analogskala  |
| VTE              | Venöse Thromboembolie   |
| WHO              | World Health Organisation   |

### 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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.*

Das Anwendungsgebiet für Filgotinib, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, ist: „Filgotinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen

oder diese nicht vertragen haben. Filgotinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden."

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARD, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Filgotinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat ist:

- Alternative klassische DMARD, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

b) Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARD (bDMARD) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARD (tsDMARD) angezeigt ist:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Filgotinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat ist:

- 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)

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Filgotinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat ist:

---

<sup>1</sup> 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

- 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 rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Der pharmazeutische Unternehmer, Gilead Sciences GmbH, schließt sich der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

### **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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 15.07.2019 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-105) [1].

Als Ergebnis der Beratung wurde die unter Abschnitt 3.1.1 aufgeführte zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Filgotinib, auf das sich dieses Dokument bezieht, bestimmt [1].

Der pharmazeutische Unternehmer, Gilead Sciences GmbH, schließt sich den Ausführungen des G-BA an, mit denen die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

*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 4. 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.*

Alle Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer: 2019-B-105) mit der Geschäftsstelle des G-BA am 15.07.2019 in Berlin entnommen.

Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden zudem folgende Quellen berücksichtigt:

- alle Fachinformationen der vom G-BA genannten Präparate [2-15];
- die drei Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis, für Baricitinib vom 21. September 2017 [16], für Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 [17] bzw. vom 1. November 2018 [18] sowie für Sarilumab vom 15. Februar 2018 [19];
- der Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28. Juni 2013 über eine vergleichende Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis zu den Wirkstoffen Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra und Tocilizumab [20];
- der Vorbericht des IQWiG vom 6. Juni 2018 über biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis [21];
- Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 Sozialgesetzbuch (SGB) V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Leflunomid [22];
- S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie aus 2018 [23]
- Leitlinie der European League Against Rheumatism [24]

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-105. 2019.

2. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung, vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: April 2020.
3. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2019.
4. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten. Stand: Mai 2018.
5. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Resochin® Tabletten 250 mg Resochin® junior Tabletten 81 mg. Stand: Juli 2019.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Quensyl®. Stand: April 2019.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Pleon® RA. Stand: Januar 2019.
8. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
9. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März 2020.
10. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 50 mg Fertigspritze. Stand: März 2019.
11. Roche Registration GmbH. Fachinformation RoActemra® Fertigspritze. Stand: Januar 2020.
12. Sanofi-Aventis groupe. Fachinformation Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: August 2017.
13. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation ORENCIA® Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: April 2019.
14. AbbVie Deutschland GmbH. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November. 2019
15. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2019.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3056/2017-09-21\\_AM-RL-XII\\_Baricitinib\\_D-279\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3056/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_BAnz.pdf). [Zugriff am: 10.08.2020]
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3091/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-283\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3091/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_BAnz.pdf). [Zugriff am: 10.08.2020]
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3550/2018-11-01\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib-erneute-NB\\_D-357\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3550/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_BAnz.pdf). [Zugriff am: 10.08.2020]
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3550/2018-11-01\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib-erneute-NB\\_D-357\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3550/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_BAnz.pdf)

- [ba.de/downloads/39-261-3221/2018-02-15\\_AM-RL-XII\\_Sarilumab\\_D-299\\_BAnz.pdf](https://www.ba.de/downloads/39-261-3221/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_BAnz.pdf). [Zugriff am: 08.08.2020]
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis Abschlussbericht A10-01. 2013. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A10-01\\_Abschlussbericht\\_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf). [Zugriff am: 12.08.2020]
  21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 30. Mai 2018 über biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis. 2018. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A16-70\\_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis\\_Vorbericht\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Vorbericht_V1-0.pdf). [Zugriff am: 11.08.2020]
  22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am: 27.06. 2020.
  23. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol.* 2018;77(Suppl 2):35-53.
  24. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.

## **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 rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Systemerkrankung mit im Vordergrund stehender proliferativer Synovitis und inhärentem gelenkzerstörenderem Potenzial [1]. Aufgrund des Vorhandenseins von Autoantikörpern wie Rheumafaktor und Antikörpern gegen citrullinierte Peptide, die der klinischen Manifestation der rheumatoiden Arthritis um viele Jahre vorausgehen können, gilt die rheumatoide Arthritis als Autoimmunerkrankung [2].

Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis ist bei Frauen etwa zwei- bis dreimal höher als bei Männern [3]. Die Krankheit betrifft Menschen aller Ethnien [4, 5].

Die rheumatoide Arthritis kann in jedem Alter auftreten. Das mittlere Erkrankungsalter ist 55 Jahre [6].

#### **Ursachen**

Die Ursache der rheumatoiden Arthritis ist unklar. Neben genetischen prädisponierenden Faktoren [7] wurden Rauchen und Exposition der Atemwege gegenüber Tabakrauch, Quarzstaub und Luftverschmutzung [8] als umweltbedingte Risikofaktoren für die Entwicklung einer rheumatoiden Arthritis identifiziert.

#### **Natürlicher Verlauf**

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist die normale Immunregulation gestört, was sich im Nachweis von Autoantikörpern manifestiert [9]. Merkmal der rheumatoiden Arthritis ist eine chronische Synovitis mit progredienter Gelenkzerstörung, wenn die Entzündung nicht oder unzureichend kontrolliert ist. Eine unzureichend behandelte rheumatoide Arthritis ist assoziiert mit verminderter körperlicher Funktionalität, beeinträchtigter Lebensqualität, Fatigue und Schlafstörungen [10], erhöhtem Komorbiditätsrisiko [11-13] und reduzierter Lebenserwartung [14]. Eine anhaltend hohe Krankheitsaktivität ist mit einem Verlust von etwa zehn Lebensjahren verbunden [14]. Komorbiditäten, die zu der erhöhten Morbidität in besonderem Maße beitragen sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen, schwere Infektionen und Malignome [11-13]. Wichtig ist, dass die klinischen Symptome der rheumatoiden Arthritis oft durch eine

geeignete Behandlung reversibel sind, aber Gelenkschäden und die damit verbundene Behinderung in der Regel nicht.

### **Klassifikationsschema**

Die aktuellen Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis stammen aus dem Jahr 2010 und wurden von den Fachgesellschaften ACR (American College of Rheumatology) und EULAR (European League Against Rheumatism) etabliert [2].

Diese Kriterien werden zur Diagnosestellung [15] einer rheumatoiden Arthritis bei Patienten herangezogen, die mindestens ein Gelenk mit definitiver klinischer Synovitis (Schwellung) haben, bzw. Patienten, deren Synovitis nicht besser durch andere Erkrankungen erklärt werden kann [2].

Das Klassifikationsschema besteht aus vier Kategorien A-D – beteiligte Gelenke (A), Serologie (B), Akut-Phase-Proteine (C) und Dauer der Symptome (D) – und einem Score-basierten Algorithmus. Die jeweils in den Kategorien A-D vergebenen Punkte (Scores) müssen zu einem Gesamt-Score addiert werden, der Werte zwischen 0 und 10 annehmen kann. Erreicht ein Patient  $\geq 6$  Punkte, gilt das Vorliegen der rheumatoiden Arthritis als bestätigt [2].

### **Einteilung nach Stadien**

Für die Abgrenzung spezifischer Krankheitsstadien gibt es keine allgemein gültigen Kriterien und Definitionen.

Für die Bestimmung der Krankheitsaktivität und des Ansprechens auf eine Therapie stehen verschiedene Messinstrumente zur Verfügung:

- Der Disease Activity Score 28 (**DAS28**) ist ein Punktwert, der mithilfe einer Formel aus der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke (von 28 definierten Gelenken), der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) und einer Selbsteinschätzung des Patienten zu seinem Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) (DAS28-ESR) berechnet wird [16, 17]. Anstelle der ESR wird bei einer alternativen Variante, dem DAS28-CRP, die Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) verwendet [18].
- Die Indizes Clinical Disease Activity Index (**CDAI**) und Simplified Disease Activity Index (**SDAI**) [19] basieren auf der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke (von 28 definierten Gelenken) sowie einer Einschätzung des Gesundheitszustands durch den Patienten und durch den Arzt auf einer VAS [20]. Zusätzlich bezieht der SDAI noch den CRP-Wert mit ein.

Zur Beurteilung der Krankheitsschwere können neben der Bestimmung der Krankheitsaktivität auch die Bewertung der funktionellen Beeinträchtigung durch den Patienten, die Klassifikation

des globalen Funktionsstatus durch den Arzt sowie die radiografische Bewertung der Gelenkschädigungen herangezogen werden:

- Das Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung kann mit dem Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), einem validierten Selbstbeurteilungsinstrument für Patienten zur Erfassung von Bewegungs- und Funktionseinschränkungen bestimmt werden [21].
- Eine Klassifikation des globalen Funktionsstatus des Patienten durch den Arzt ermöglichen die revidierten ACR-Kriterien von 1991 [22].
- Der van-der-Heijde-Sharp-Score ist eines der am häufigsten angewendeten Instrumente zur Erfassung von degenerativen Gelenkveränderungen und des Ausmaßes dieser Veränderungen [23].

### Charakterisierung der Zielpopulation

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 [24]. Die Zielpopulation umfasst somit Patienten, die trotz einer vorangegangenen Behandlung das Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität noch nicht erreicht haben. Der G-BA hat diese Patienten in drei Populationen eingeteilt:

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARD, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
- b) Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist.
- 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.

---

<sup>2</sup> Ungünstige Prognosefaktoren:

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

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.*

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronische, fortschreitende, entzündliche Autoimmunerkrankung. Das Ziel der Behandlung mit rheumatoider Arthritis ist bei jedem Patienten eine klinische Remission oder eine geringe Krankheitsaktivität (LDA) als bestmögliche Alternative zu erreichen [25, 26].

Trotz der Fortschritte in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis gibt es Patienten, die diese Therapieziele nicht erreichen. Sie sprechen nicht oder nicht dauerhaft auf die Behandlung an oder vertragen die Behandlung nicht. Daher sind neue Therapien erforderlich, um diesen therapeutischen Bedarf zu decken.

Nach EULAR sprechen ungefähr 20-30% der Patienten auf aktuelle Therapieoptionen nicht an (refraktäre Patienten) [26, 27]. Wird innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn keine Reduzierung der Krankheitsaktivität um mindestens 50% erreicht, ist die Wahrscheinlichkeit das Behandlungsziel „Remission“ zu erreichen, gering [26, 28, 29].

Etwa 50% der Patienten mit rheumatoider Arthritis verlieren im Laufe der Zeit ihr Ansprechen auf die Therapie [30] (z. B. aufgrund der Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern gegen Biologika) oder brechen die Behandlung aufgrund von Verträglichkeitsproblemen oder Nebenwirkungen ab [25, 31, 32]. Bis zu 50% der Patienten, die mit einem neuen DMARD beginnen, müssen die Behandlung innerhalb von 12 bis 18 Monaten wegen unzureichender Wirksamkeit oder unerwünschter Ereignisse beenden [26, 33, 34].

#### **Bedarf für neue Medikamente, um bei unzureichendem Ansprechen einen Therapiewechsel zu ermöglichen:**

Die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis mit dem Ziel eine klinische Remission oder LDA zu erreichen, erfordert potenziell auch die Möglichkeit eines frühen Therapiewechsels („Cycling“), wenn die Therapieziele nach drei Monaten nicht adäquat erreicht werden [26]. Es ist bekannt, dass nach Versagen eines Medikaments die Behandlung mit einem anderen Arzneimittel aus derselben Substanzklasse immer noch wirksam sein kann [26]. Daher sind verschiedene sukzessive medikamentöse Optionen erforderlich, um das Therapieziel zu erreichen [26].

Filgotinib erweitert die Substanzklasse der Januskinase (JAK)-Inhibitoren um eine solche Option. Filgotinib wird oral angewendet und hat einen schnellen Wirkungseintritt [35-37].

Dadurch wird sichergestellt, dass das Behandlungsziel bei einem Therapiewechsel ohne Unterbrechung weiterverfolgt werden kann. Ein Monitoring auf die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern ist bei Filgotinib nicht erforderlich. Im Unterschied zu Biologika ist die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern gegen JAK-Inhibitoren, die niedermolekulare, nicht proteinhaltige Substanzen sind, nicht möglich [38].

### **Bedarf für wirksame und besser verträgliche Medikamente**

Wenn Komorbiditäten, Kontraindikationen oder Wechselwirkungen die Behandlung mit einem Arzneimittel nicht zulassen oder Nebenwirkungen der bestehenden Therapie einen Behandlungsabbruch erfordern, müssen wirksame und besser verträgliche therapeutische Alternativen verfügbar sein. Das beinhaltet auch die Option, das neue Medikament als Monotherapie anzuwenden, wenn Kontraindikationen oder Wechselwirkungen eine Kombinationstherapie nicht zulassen.

Filgotinib kann als Mono- und als Kombinationstherapie angewendet werden. Es wird extensiv metabolisiert, zeichnet sich aber durch ein geringes Arzneimittelinteraktionspotenzial aus. Filgotinib bzw. seine Metaboliten werden renal eliminiert. Die Pharmakokinetik von Filgotinib und seinem primären Metaboliten GS-829845 war bei Probanden mit leichten Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance [CrCl] 60 bis <90 ml/min) unverändert.

### **Bedarf für gut steuerbare Medikamente**

In besonderen Therapiesituationen kann ein schneller Wirkungseintritt oder ein rasches Absetzen eines Medikaments erforderlich sein. Die Behandlung mit dem oralen JAK-Inhibitor Filgotinib, der einen raschen Wirkungseintritt und eine im Vergleich mit biologischen DMARD kurze Halbwertszeit hat, lässt sich gut steuern.

### **Zusammenfassung**

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 in der Regel die Therapie wechseln – zu einer Behandlung mit einem anderen Wirkmechanismus, ggf. auch innerhalb derselben Substanzklasse. 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.

### 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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Filgotinib ist indiziert für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Filgotinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX eingesetzt werden [24].

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis in Deutschland basieren auf einer orientierenden Literaturrecherche und auf Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums. An der Kerndokumentation nehmen rheumatologische Kliniken und Praxen aus Deutschland teil. Ambulant behandelte erwachsene Patienten mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung werden regelmäßig einmal pro Jahr erfasst [39, 40]. Die Erhebung umfasst jährlich Daten von 6.019 Patienten aus zuletzt 13 teilnehmenden Einrichtungen (Stand 2017) [39].

Für die Kerndokumentation sind folgende Aspekte zu beachten: Die Kerndokumentation erfasst keine Patienten, die mit tsDMARD behandelt werden. Zudem werden nur Patienten aus rheumatologischen Praxen und Zentren eingeschlossen, sodass es dadurch zu einer leichten Überschätzung der Schweregradverteilung kommen kann und Kinder unter 18 Jahre bei der Anteilsberechnung nicht herausgerechnet werden können. Aus den daraus sich ergebenden gegenläufigen Effekten ergibt sich insgesamt Unsicherheit für die Anteilswerte aus dieser Quelle.

Bei den im folgenden Abschnitt angegebenen Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Zahlen. Die Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die Ableitung der prävalenten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis in Deutschland.

**Schritt 1: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis**

Herleitung:

Erster Teilschritt: Als Ausgangswert für die Berechnungen wird die Anzahl der Gesamtbevölkerung in Deutschland ermittelt: Das sind **83.149.300** Personen (Stand 30.09.2019) [41].

Zweiter Teilschritt: Es wird der Anteil der Erwachsenen an der Gesamtbevölkerung ermittelt. Ausgehend von einer **Gesamtbevölkerung von 83.149.300** Personen (Stand 30.09.2019) [41] weisen die Daten des statistischen Bundesamtes einen Anteil von **83,6%** Erwachsenen aus [42]. Daraus errechnet sich die **Anzahl von 69.512.814 Erwachsenen**.

Dritter Teilschritt: Es folgt die **Berechnung der Prävalenz der erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis**. Dazu wird auf die Anzahl von 69.512.814 Erwachsenen die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis übertragen, die aus der Literatur mit 0,5 bis 1,2% abgeleitet wird [43, 44].

Die Untergrenze von **0,5%** basiert auf Angaben des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2015 [43]. Die Obergrenze von **1,2%** stammt aus dem Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland aus dem Jahr 2014 [44].

Es ergibt sich somit eine **Prävalenz von 347.564 bis 834.154 erwachsener Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland**.

Vierter Teilschritt: Im letzten Teilschritt wird der **Anteil der Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis** berechnet: Laut Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums aus dem Jahr 2019 (Datenstand 2017) beträgt der Anteil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis **62,1%** (Summe aus 50,8% der Patienten mit mittelschwerer und 11,3% mit schwerer rheumatoider Arthritis) [39].

Es ergibt sich somit eine **Prävalenz von 215.837 bis 518.010 erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis**.

Tabelle 3-1: Ableitung der 1-Jahres-Prävalenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis in Deutschland

| # | Population   | Anteil<br>(Punktschätzer<br>bzw. Spanne; %) | Anzahl            | Quelle   |
|---|--|---|-------------------|----------|
| 1 | Gesamtbevölkerung in Deutschland <sup>a</sup>  | -   | 83.149.300        | [41]     |
| 2 | Erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland  | 83,6  | 69.512.814        | [41, 42] |
| 3 | Prävalenz <sup>a</sup> der rheumatoiden Arthritis in der erwachsenen deutschen Bevölkerung | 0,5 – 1,2                                   | 347.564 – 834.154 | [43, 44] |
| 4 | Prävalenz der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis <sup>b</sup>              | 62,1  | 215.837 – 518.010 | [39]     |

a: Stichtag: 30. Sept. 2019  
b: Basierend auf Prävalenz der rheumatoiden Arthritis bei Patienten  $\geq$  18 Jahre

### ***Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede***

In der Kerndokumentation aus dem Jahr 2019 (Datenstand: 2017) wurde die Population mit rheumatoider Arthritis (N=5.970) nach Alter stratifiziert. Der höchste Anteil von Patienten mit rheumatoider Arthritis lag in der Altersgruppe zwischen 61-70 Jahren (25,8%), gefolgt von den Altersgruppen zwischen 71-80 Jahren (25,6%) und 51-60 Jahren (22,4%). Der Anteil der über 80-Jährigen betrug 8,8% an der Gesamtpopulation. Die verbliebenen 17,4% entfallen auf die Altersgruppe der unter 51-Jährigen [39].

Frauen sind deutlich häufiger von rheumatoider Arthritis betroffen als Männer. Laut Kerndokumentation beträgt der Anteil betroffener Frauen an der Gesamtpopulation 74,3%, was den Angaben aus der Literatur entspricht [39].

Diese Ergebnisse zur Alters- und Geschlechtsverteilung in der Kerndokumentation stimmen mit den Ergebnissen einer Studie überein, die von dem Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland durchgeführt wurde. In der Studie wurden bundesweite vertragsärztliche Abrechnungsdaten von ca. 600.000 Patienten mit rheumatoider Arthritis pro Jahr aus den Jahren 2009-2015 ausgewertet [44].

### ***Gewichtsspezifische Unterschiede***

In einer Auswertung des bundesweiten deutschen Netzwerks METARTHROS (Metabolic impact on joint and bone disease) wurde im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in allen untersuchten Kohorten mit rheumatoider Arthritis eine höhere Prävalenz von Adipositas beobachtet. Grundlage für die Auswertung waren die Daten von 1.207 (CAPEA), 12.230 (RABBIT) und 3.424 (Nationale Datenbank) Patienten mit rheumatoider Arthritis und 6.202 Bevölkerungskontrollen [45].

### **Die Inzidenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland**

Die Inzidenz der rheumatoiden Arthritis wird in Deutschland auf 0,04-0,08% geschätzt [44, 46]. In Deutschland leben im Jahr 2019 schätzungsweise 69.512.814 Erwachsene [41, 42]. Hieraus ergibt sich eine erwartete Anzahl von 27.805-55.610 Neuerkrankungen pro Jahr.

Wie oben beschrieben sind Frauen häufiger von der Erkrankung betroffen. Für das Jahr 2014 nennen Steffen et al. 54 Neuerkrankungen je 100.000 Männer und 104 Neuerkrankungen je 100.000 Frauen in Deutschland [44].

*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.*

Es wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland gleichbleibend sein wird. Somit wird die Prävalenz von 0,5-1,2% der erwachsenen Bevölkerung auch für die nächsten fünf Jahre unverändert fortgeschrieben. Dieser Prognose liegt zudem zugrunde, dass in den Jahren 2021-2025 der Anteil der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland mit 83,0% etwas niedriger als in 2020 (83,6%) sein wird und keine Veränderungen in dem Anteil der mittelschwer bis schwer erkrankten Patienten mit rheumatoider Arthritis erwartet werden [47] und [41].

Tabelle 3-2: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis bei Patienten  $\geq 18$  Jahre

| <b>Jahr</b> | <b>Bevölkerung</b> | <b>Prävalente Patienten</b> |
|-------------|--------------------|-----------------------------|
| 2020        | 83.149.300         | 215.837 – 518.010           |
| 2021        | 83.500.000         | 215.192 – 516.461           |
| 2022        | 83.600.000         | 215.450 – 517.079           |
| 2023        | 83.700.000         | 215.707 – 517.698           |
| 2024        | 83.700.000         | 215.707 – 517.698           |
| 2025        | 83.700.000         | 215.707 – 517.698           |

Quelle für das Jahr 2020: [41]  
Quelle für die Jahre 2021-2025: [47]

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

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

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel)   | Anzahl der Patienten in<br>der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der<br>Unsicherheit) <sup>a,b</sup> | Anzahl der GKV-Patienten<br>in der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der<br>Unsicherheit) <sup>a,b</sup> |
|---|--|--|
| Filgotinib<br>(als Monotherapie oder in<br>Kombination mit MTX)   | 122.117 – 293.083  | 107.341 – 257.619  |
|   | Teilpopulation A: <sup>a,c</sup>   |  |
|   | 16.100 – 44.773  | 14.152 – 39.356  |
|   | Teilpopulation B: <sup>a,d</sup>   |  |
|   | 78.929 – 195.561   | 69.379 – 171.898   |
|   | Teilpopulation C: <sup>a,e</sup>   |  |
|   | 24.423 – 58.616  | 21.468 – 51.524  |
| <p>a: Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde grundsätzlich mit gerundeten Werten gerechnet.</p> <p>b: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>c: <b>Teilpopulation A:</b> 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>d: <b>Teilpopulation B:</b> Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist.</p> <p>e: <b>Teilpopulation C:</b> Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Abkürzungen: bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; tsDMARD: Zielgerichtetes synthetisches DMARD</p> |  |  |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.*

Die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Zielpopulation) wird in mehreren Schritten (Schritt 1 bis Schritt 3) abgeleitet und auf die Fragestellungen 1-3 für die Teilpopulationen A, B und C übertragen.

**Schritt 1:** Die Herleitung der Anzahl Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis in Deutschland (215.837 – 518.010) wurde bereits erläutert. Diese Zahl stellt den Ausgangswert für alle weiteren Berechnungen dar.

### **Schritt 2: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die mindestens mit einem DMARD behandelt werden**

Laut einer Auswertung von Querschnittsdaten aus der Kerndokumentation von 10.289 Patienten mit gesicherter rheumatoider Arthritis aus den Jahren 2012 bis 2016 sind unter den 10.289 Patienten insgesamt 66% Patienten mit mittelschwerer (53%) und schwerer (13%) rheumatoider Arthritis [48]. Das entspricht numerisch 6.790 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis. Des Weiteren ist der Publikation zu entnehmen, dass insgesamt 8.773 Patienten mit DMARD behandelt werden, darunter 69% der Patienten mit mittelschwerer (55%) und schwerer (14%) rheumatoider Arthritis. Das entspricht numerisch 6.053 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis. Somit werden 6.053 von 6.790 Patienten (**89,1%**) mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis mit DMARD behandelt. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass **10,9%** der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis keine Basistherapie mit DMARD erhalten.

Werden die oben ermittelten 89,1% auf die Anzahl der in Schritt 1 ermittelten Patienten (215.837 – 518.010) bezogen, ergibt sich daraus eine Anzahl von **192.311 – 461.547** Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die für eine DMARD-Therapie infrage kommen.

### **Schritt 3: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [=Zielpopulation von Filgotinib und Zahlenbasis für die Fragestellungen 1-3 (Teilpopulationen A-C)]**

Aus der Kerndokumentation [39] ergibt sich ein Anteil von **63,5%**, die der 2. bzw. 3. Therapielinie zugeordnet werden.

Dies basiert auf der folgenden Annahme: Alle Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die eine Monotherapie mit MTX erhalten haben (36,5%), waren zuvor therapienaiv und können der Erstlinientherapie zugeschrieben werden.

Im Umkehrschluss beträgt der Anteil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, somit  $100\% - 36,5\% = 63,5\%$ .

Werden die 63,5% auf die Anzahl der in Schritt 2 ermittelten Patienten (192.311 – 461.547) bezogen, ergibt sich daraus eine Anzahl von **122.117 – 293.082** Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (**=Zielpopulation von Filgotinib**).

Der Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland beträgt 87,9% [49]. Daraus ergibt sich eine Anzahl der GKV-Patienten von **107.341 – 257.619** mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (**=GKV-Patienten in der Zielpopulation von Filgotinib**).

### ***Herleitung der Anzahl der Patienten in den verschiedenen Patientenpopulationen***

Filgotinib ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Filgotinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden[24].

Filgotinib ist somit in der Zweit- und Drittlinientherapie des Therapiealgorithmus zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis einsetzbar [1].

### ***Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem csDMARD (=Teilpopulation A)***

Ausgehend von einem Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 87,9% [49] ergeben sich 14.152 – 39.356 GKV-Patienten in Teilpopulation A. Die Teilschritte 1.1. bis 1.3. zur Herleitung der Teilpopulation A sind im Folgenden dargestellt und in Tabelle 3-4 zusammengefasst.

#### ***Teilschritt 1.1 (Anteil der Patienten, die mit csDMARD behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie)***

Aus der Kerndokumentation [39] ergibt sich ein Anteil von **36,9%**, der mit einem konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD) (Summe aus 20,6% csDMARD [ohne MTX] als Monotherapie und 16,3% csDMARD in Kombinationstherapie [mit MTX-

Kombinationen]) behandelt wird an allen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bezogen auf den Anteil der Patienten in der Zielpopulation von Filgotinib (122.117 – 293.082) entsprechen die 36,9% somit **45.061 – 108.147** Patienten.

***Teilschritt 1.2 (Anteil der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprechen)***

Es wird ein Anteil von 10% für diejenigen Patienten angenommen, die nicht auf eine MTX-Erstlinientherapie angesprochen haben, sodass im Umkehrschluss **90,0%** aller Verordnungen von csDMARD (ohne MTX-Monotherapie) in der Zweitlinie erfolgen, die auf eine vorherige Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprechen.

Bezogen auf den Anteil der Patienten in der Zielpopulation von Filgotinib, der in Teilschritt 1.1. hergeleitet wurde (45.061 – 108.147), entsprechen die 90% somit **40.555 – 97.333** Patienten.

***Teilschritt 1.3 (Anteil der Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren)***

Aufgrund mangelnder Daten zu dem Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und der Tatsache, dass mehrere ungünstige Prognosefaktoren gleichzeitig vorliegen können, wurden als Surrogat für alle ungünstigen Prognosefaktoren ausschließlich Daten zu dem Vorhandensein eines positiven Rheumafaktors herangezogen, die für Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland dokumentiert sind. Diese Daten stammen aus der Kerndokumentation und der CAPEA-Studie. Nach den Daten der Kerndokumentation haben 60,3% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die mit einer csDMARD-Therapie (ohne MTX) behandelt werden, einen positiven Rheumafaktor [39]. In der CAPEA-Studie beträgt der Anteil Rheumafaktor-positiver Patienten 54% [50].

Für den Anteil der Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren ergibt sich daraus im Umkehrschluss eine **Spanne von 39,7% bis 46,0%**.

Bezogen auf den Anteil der Patienten in der Zielpopulation von Filgotinib, der in Teilschritt 1.2. hergeleitet wurde (40.555 – 97.333), entspricht die Spanne von 39,7% bis 46,0% somit 39,7% von 40.555 = **16.100** Patienten bzw. 46,0% von 97.333 = **44.773** Patienten.

Auf diesen Anteil von 16.100 – 44.773 Patienten ist abschließend ein GKV-Anteil von **87,9%** zu übertragen [49], wodurch sich eine Anzahl von GKV-Patienten in der Teilpopulation A von **14.152 – 39.356** ergibt.

Durch die ausschließliche Fokussierung auf den Anteil der Patienten mit positivem Rheumafaktor bleiben andere von G-BA aufgeführte ungünstige Prognosefaktoren unberücksichtigt. Aufgrund mangelnder Daten erscheint dieses Vorgehen dennoch als angemessen, die daraus abgeleiteten Zahlen sind aber mit Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-4: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation A in Fragestellung 1 (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis *ohne ungünstige* Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem csDMARD (Teilpopulation A))

| # | Population   | Anteil für Teilpopulation A (Punktschätzer bzw.) | Anzahl in Teilpopulation A | Quelle |
|---|--|--|----------------------------|--------|
| 1 | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation   | Herleitung siehe Tabelle 3-3                     | 122.117 – 293.082          | -      |
| 2 | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die mit csDMARD behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie)   | 36,9<br>Herleitung siehe Tabelle 3-3             | 45.061 – 108.147           | -      |
| 3 | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die mit csDMARD behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie) und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit <u>einem</u> csDMARD ansprechen   | 90,0   | 40.555 – 97.333            | s.o.   |
| 4 | <b>Teilpopulation A:</b><br>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben | 39,7 – 46,0                                      | 16.100 – 44.773            | s.o.   |
| 5 | Anzahl der GKV-Patienten in <b>Teilpopulation A</b>  | 87,9   | 14.152 – 39.356            | s.o.   |

Abkürzungen: csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat

***Fragestellung 2: Erwachsene Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist (Teilpopulation B)***

Teilpopulation B umfasst sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) als auch Patienten, die unabhängig von Prognosefaktoren unzureichend auf eine Behandlung mit mehreren csDMARD (inklusive MTX) angesprochen haben.

Wie für Teilpopulation A wird anhand des Verordnungsspektrums der DMARD-Therapie aus der Kerndokumentation eine Annäherung an die Teilpopulation B abgeleitet, da keine Daten zu dieser konkreten Patientenpopulation vorliegen.

Durch Summierung von 3 Teilschritten ergibt sich eine Anzahl von **69.379 bis 171.898** Patienten für die Fragestellung 2 [49]. Die Teilschritte 2.1. bis 2.3. zur Herleitung der Teilpopulation B sind im Folgenden dargestellt und in Tabelle 3-5 zusammengefasst.

***Teilschritt 2.1 (Anzahl der Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprechen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen)***

Zunächst wird die Anzahl der Patienten berechnet, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprechen und *ungünstige* Prognosefaktoren aufweisen.

Diese Anteile werden analog zu Fragestellung 1, siehe Teilschritt 1.1. (36,9%) und Teilschritt 1.2. (90,0%) zugrunde gelegt, mit der Annahme, dass der Anteil von Patienten *mit ungünstigen* Prognosefaktoren 54,0 bis 60,3% beträgt.

Hieraus ergeben sich **21.900 bis 58.692** Patienten.

Die Herleitung im Detail:

*Siehe auch Teilschritt 1.1 (Anteil der Patienten, die mit csDMARD behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie):* Aus der Kerndokumentation [39] ergibt sich ein Anteil von **36,9%**, der mit csDMARD (Summe aus 20,6% csDMARD [ohne MTX] als Monotherapie und 16,3% csDMARD in Kombinationstherapie [mit MTX-Kombinationen]) behandelt wird an allen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bezogen auf den Anteil der Patienten in der Zielpopulation von Filgotinib (122.117 – 293.082) entsprechen die 36,9% somit **45.061 – 108.147** Patienten.

*Siehe auch Teilschritt 1.2 (Anteil der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprechen):* Es wird ein Anteil von 10% für diejenigen Patienten angenommen, die nicht auf eine MTX-Erstlinientherapie angesprochen haben, sodass im Umkehrschluss **90,0%** aller Verordnungen von csDMARD (ohne MTX-Monotherapie) in der Zweitlinie erfolgen, die auf eine vorherige Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprechen.

Bezogen auf den Anteil der Patienten in der Zielpopulation von Filgotinib, der in Teilschritt 1.1. hergeleitet wurde (45.061 – 108.147), entsprechen die 90% somit **40.555 – 97.333** Patienten.

*Vgl. auch Teilschritt 1.3 (hier: Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren):* Aufgrund mangelnder Daten zu dem Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und der Tatsache, dass mehrere ungünstige Prognosefaktoren gleichzeitig vorliegen können, wurden ausschließlich Daten zu dem Vorhandensein eines positiven Rheumafaktors herangezogen, die für Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland dokumentiert sind. Diese Daten stammen aus der Kerndokumentation und der CAPEA-Studie. Nach den Daten der Kerndokumentation haben 60,3% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die mit einer csDMARD-Therapie (ohne MTX) behandelt werden, einen positiven Rheumafaktor [39]. In der CAPEA-Studie beträgt der Anteil Rheumafaktor-positiver Patienten 54% [50].

Für den Anteil der Patienten *mit* ungünstigen Prognosefaktoren ergibt sich daraus eine **Spanne von 54,0% bis 60,3%**.

Bezogen auf den Anteil der Patienten in der Zielpopulation von Filgotinib, der in Teilschritt 1.2. hergeleitet wurde (40.555 – 97.333), entspricht die Spanne von 54,0% bis 60,3% somit 54% von 40.555 = **21.900** Patienten bzw. 60,3% von 97.333 = **58.692 Patienten**.

### ***Teilschritt 2.2 (Anteil der Patienten, die erstmalig mit bDMARD behandelt werden)***

Der Anteil der Patienten, die erstmalig mit bDMARD behandelt werden, wird aus den Daten der Kerndokumentation [39] ermittelt, wonach 66,7% der Patienten in der Zielpopulation ein bDMARD erhalten haben. Unklar ist, ob diese Patienten erstmalig ein bDMARD erhalten haben oder von einer bestehenden bDMARD-Therapie auf ein anderes bDMARD gewechselt haben. Literaturangaben zufolge beträgt der Anteil der bDMARD-Therapiewechsler 30% [51, 52]. Daher wird der Anteil der bDMARD Therapiewechsler (30%) von den oben genannten 66,7% abgezogen (30% von 66,7% = 20,0%; 66,7% – 20,0% = **46,7%**), sodass sich ein Anteil von 46,7% der Zielpopulation ergibt, die erstmalig mit einem bDMARD behandelt werden.

Bezogen auf die Anzahl von 122.117 – 293.082 Patienten in der Zielpopulation von Filgotinib ergeben sich bei Zugrundlegung der 46,7% somit **57.029 bis 136.869 Patienten**.

Der Anteil der Therapiewechsler von 30,0% basiert unter anderem auf einer Datenquelle aus dem Jahr 2009 [51] und kann bezüglich der Übertragbarkeit der Daten mit einer Unsicherheit behaftet sein.

Aus der Summierung der Teilschritte 2.1 (21.900 bis 58.692 Patienten) und 2.2 (57.029 bis 136.869 Patienten) ergibt sich eine Anzahl von **78.929 bis 195.561 Patienten**.

**Teilschritt 2.3**

Auf die Summe der beiden Teilschritte 2.1 und 2.2. (78.929 bis 195.561 Patienten) wird der GKV-Anteil von 87,9% übertragen. Daraus ergibt sich eine **Anzahl von 69.379 bis 171.898 GKV-Patienten für die Fragestellung 2 (Teilpopulation B)**.

Tabelle 3-5: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation B in Fragestellung 2 (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist) (Teilpopulation B)

| # | Population   | Anteil für Teilpopulation B (Punktschätzer bzw. Spanne; %) | Anzahl in Teilpopulation B | Quelle       |
|---|--|--|----------------------------|--------------|
| 1 | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation   | Herleitung siehe Tabelle 3-3                               | 122.117 – 293.082          | -            |
| 2 | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die mit csDMARD behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie)   | 36,9<br>Herleitung siehe Tabelle 3-3                       | 45.061 – 108.147           | [39]         |
| 3 | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die mit csDMARD behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie) und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit <b>einem</b> csDMARD ansprechen | 90,0   | 40.555 – 97.333            | [39]         |
| 4 | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprechen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen                           | 54,0 – 60,3  | 21.900 – 58.692            | [39, 50]     |
| 5 | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die auf eine vorangegangene Behandlung mit mindestens <b>zwei</b> csDMARD unzureichend ansprechen und erstmalig mit einem bDMARD behandelt werden    | 46,7 <sup>a</sup>  | 57.029 – 136.869           | [39, 51, 52] |
| 6 | <b>Teilpopulation B (Summe #4-5):</b><br>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, für die erstmalig eine Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist                                       | -  | 78.929 – 195.561           |              |
| 7 | Anzahl der GKV-Patienten in <b>Teilpopulation B</b>  | 87,9   | 69.379 – 171.898           | [39, 49]     |

a: Annahme: Der Anteil der Patienten in der Zielpopulation, die mit bDMARD behandelt werden, beträgt 66,7%. Mindestens 30% aller Patienten mit langjähriger rheumatoider Arthritis wechseln eine begonnene bDMARD-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Unwirksamkeit (innerhalb von drei Jahren) [51, 52].  
Abkürzungen: bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; tsDMARD: Zielgerichtetes synthetisches DMARD

***Fragestellung 3: Erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD (Teilpopulation C)***

Auch diese Patientenpopulation wird anhand des Verordnungsspektrums der DMARD-Therapien für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis unter Basistherapie geschätzt, weil für die Teilpopulation C keine konkreten Zahlen vorliegen.

Aus den Teilschritten 3.1 und 3.2 ergibt sich eine Anzahl von 21.468 bis 51.524 Patienten für die Fragestellung 3 [49]. Die Teilschritte 3.1. bis 3.2. zur Herleitung der Teilpopulation B sind im Folgenden dargestellt und in [Tabelle 3-6](#) zusammengefasst.

***Teilschritt 3.1 (Anteil der Patienten, die mit bDMARD behandelt werden)***

Der Anteil der Patienten, die erstmalig mit bDMARD behandelt werden, wird aus den Daten der Kerndokumentation [39] ermittelt, wonach 66,7% der Patienten in der Zielpopulation ein bDMARD erhalten haben (siehe auch Ableitung der Teilpopulation B). Hiervon sind Literaturangaben zufolge 30% bDMARD-Therapiewechsler [51, 52]. Daher wird auf den Anteil der 66,7% der Patienten in der Zielpopulation, die ein bDMARD erhalten haben, der Anteil der bDMARD-Therapiewechsler (30%) übertragen:  $30\% \text{ von } 66,7\% = \mathbf{20,0\%}$ , sodass sich ein Anteil von 20,0% der Zielpopulation ergibt, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Bezogen auf die Anzahl von 122.117 – 293.082 Patienten in der Zielpopulation von Filgotinib ergeben sich bei Zugrundlegung der 20,0% somit 24.423 bis 58.616 Patienten.

Wie schon für Fragestellung 2 dargestellt, basiert der Anteil der Therapiewechsler von 30,0% unter anderem auf einer Datenquelle aus dem Jahr 2009 [51] und kann bezüglich der Übertragbarkeit der Daten mit einer Unsicherheit behaftet sein.

***Teilschritt 3.2***

Auf die in Teilschritt 3.1 berechnete Anzahl von 24.423 bis 58.616 Patienten wird der GKV-Anteil von 87,9% übertragen. Daraus ergibt sich eine **Anzahl von 21.468 bis 51.524 GKV-Patienten für die Fragestellung 3 (Teilpopulation C)**.

Tabelle 3-6: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation C in Fragestellung 3 (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD) (Teilpopulation C)

| # | Population  | Anteil in Teilpopulation C (Punktschätzer bzw. Spanne; %) | Anzahl in Teilpopulation C | Quelle       |
|---|---|---|----------------------------|--------------|
| 1 | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation  | Herleitung siehe Tabelle 3-3                              | 122.117 – 293.082          |              |
| 2 | <b>Teilpopulation C:</b><br>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben | 20,0 <sup>a</sup>   | 24.423 – 58.616            | [39, 51, 52] |
| 3 | Anzahl der GKV-Patienten in <b>Teilpopulation C</b>   | 87,9  | 21.468 – 51.524            | [39, 49]     |

a: Annahme: Der Anteil der Patienten in der Zielpopulation, die mit bDMARD behandelt werden, beträgt 66,7%. Mindestens 30% aller Patienten mit langjähriger rheumatoider Arthritis wechseln eine begonnene bDMARD-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Unwirksamkeit (innerhalb von drei Jahren) [51, 52]). 30% von 66,7% sind 20,0%.

Abkürzungen: bDMARD: Biologisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; tsDMARD: Zielgerichtetes synthetisches DMARD

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 |
|---|--|---|---------------------------------|
| Filgotinib  | 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 | <b>Hinweis für einen Zusatznutzen von geringem Ausmaß</b> | 69.379 – 171.898                |
| Abkürzungen: bDMARD: Biologisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; tsDMARD: Zielgerichtetes synthetisches DMARD |  |   |                                 |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Für Filgotinib liegt ein medizinischer Zusatznutzen in der Teilpopulation B vor. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein medizinischer Zusatznutzen besteht, wurden zuvor hergeleitet und begründet (siehe Tabelle 3-5). Es wird auf dieselben in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 verwendeten und zitierten Quellen verwiesen.

### 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*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.*

Für den Abschnitt 3.2 wurden Publikationen, Lehrbücher sowie deutsche und europäische Leitlinien zur rheumatoiden Arthritis herangezogen.

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden Übersichtsartikel und die deutsche S2e-Leitlinie verwendet. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der rheumatoiden Arthritis sowie der Herleitung der Populationen wurden vorhergehende frühe Nutzenbewertungen und die dazugehörigen G-BA-Beschlüsse berücksichtigt sowie eine orientierende Recherche in PubMed durchgeführt. Die Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland, des Anteils erwachsener Patienten sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten erfolgte auf der Grundlage verfügbarer Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes.

### **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. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol.* 2018;77(Suppl 2):35-53.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580-8.
3. Centers for diseases control and prevention (CDC). Rheumatoid Arthritis (RA). 2020. (27.07.2020). Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid-arthritis.html>. [Zugriff am: 11.08.2020]
4. Kawatkar AA, Portugal C, Chu L-H, Iyer R. Racial/Ethnic Trends in Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a Large Multi-Ethnic Managed Care Population. 2012 ACR/ARHP Annual Meeting. 2012.
5. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1316-22.

6. Yazici Y, Paget SA. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26(3):517-26.
7. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(3):141-53.
8. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(1):3-18.
9. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017(1863-2300 (Electronic)):437-46.
10. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):123-30.
11. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2287-93.
12. Picerno V, Ferro F, Adinolfi A, Valentini E, Tani C, Alunno A. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):551-8.
13. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:212.
14. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-21.
15. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis--early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(27-28):477-84.
16. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8.
17. van Riel PL. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5 Suppl 85):S-65-74.
18. Siemons L, Vonkeman HE, ten Klooster PM, van Riel PL, van de Laar MA. Interchangeability of 28-joint disease activity scores using the erythrocyte sedimentation rate or the C-reactive protein as inflammatory marker. *Clin Rheumatol.* 2014;33(6):783-9.
19. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S14-36.
20. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100-8.
21. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid

- Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S4-13.
22. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(5):498-502.
  23. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(9):817-27.
  24. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Jyseleca® 100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: September. 2020.
  25. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
  26. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020.
  27. Becede M, Alasti F, Gessl I, Haupt L, Kerschbaumer A, Landesmann U, et al. Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(2):211-7.
  28. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1479-85.
  29. van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, Landewe RB, Schiff MH, Khanna D, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1326-33.
  30. Jacob L, Chevalier T, Kostev K. Persistence with biological drugs in patients treated in rheumatology practices in Germany. *Rheumatol Int*. 2019;39(3):525-31.
  31. Montag K, Gingold M, Boers A, Littlejohn G. Disease-modifying anti-rheumatic drug usage, prescribing patterns and disease activity in rheumatoid arthritis patients in community-based practice. *Intern Med J*. 2011;41(6):450-5.
  32. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):685-95.
  33. Aletaha D, Stamm T, Kapral T, Eberl G, Grisar J, Machold KP, et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(10):944-51.
  34. Frisell T, Askling J. Comment on: Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register: reply. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(8):1510-1.
  35. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(4):315-25.
  36. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, Heijde Dvd, Matzkies F, Bartok B, et al. LB0001 Efficacy and Safety of Filgotinib for Patients with Rheumatoid Arthritis with Inadequate

- Response to Methotrexate: Finch1 Primary Outcome Results. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:77-8.
37. Kivitz A, Tanaka E, Lee S, Ye L, Hu H, Besuyen R, et al. FRI0128 Filgotinib provides rapid and sustained Improvements in Functional Status, Pain, health-related Quality of Life, and Fatigue in Patients with Rheumatoid Arthritis and inadequate Response to Methotrexate: Results from the Finch1 Study. *Ann Rheum Dis.* 2020.
38. Kotyla PJ. Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biologic Agents in RA Patients? *Biomed Res Int.* 2018;2018:7492904.
39. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Albrecht K, Bischoff S, Callhoff J, Förster G, Thiele K ea. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2017). 2019.
40. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ). Rheumatologische Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren (Methodik). 2020. (28.04.2020). Verfügbar unter: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc abr test logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_knoten=FID &p\\_sprache=D&p\\_suchstring=8255](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc abr test logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID &p_sprache=D&p_suchstring=8255). [Zugriff am: 11.08.2020]
41. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html>. [Zugriff am: 10.08.2020]
42. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 1950). 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>. [Zugriff am: 10.08.2020]
43. Robert Koch Institut (Hrsg). Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis,. 2015. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit in deutschland 2015.pdf? blob=publicationFile>. [Zugriff am: 10.08.2020]
44. Steffen A, Holstiege J, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland: eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. *Versorgungsatlas-Bericht* [Internet]. 2017. (17/08). Verfügbar unter: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=85>. [Zugriff am: 10.08.2020]
45. Albrecht K, Richter A, Callhoff J, Huscher D, Schett G, Strangfeld A, et al. Body mass index distribution in rheumatoid arthritis: a collaborative analysis from three large German rheumatoid arthritis databases. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:149.
46. Zink A. Versorgungsforschung in der Rheumatologie. *Z Rheumatol.* 2014;73(2):115-22.
47. Statistisches Bundesamt (Destatis). 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 1: Moderate Entwicklung bei niedrigem Wanderungssaldo (G2L2W1). 2020. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>. [Zugriff am: 20.05.2020]
48. Thiele K, Callhoff J, Eldner T, Hoese G, Karberg K, Wassenberg S, et al. Welche Patienten mit rheumatoider Arthritis erhalten keine DMARD-Therapie? Eine Analyse von Daten der Kerndokumentation. *Z Rheumatol.* 2020;79:153-9.

49. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder,, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-September 2019. 2019. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_September\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2019.pdf). [Zugriff am: 05.08.2020]
50. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, Schett G, Schneider M, Zink A. [Clinical remission in rheumatoid arthritis. Data from the early arthritis cohort study CAPEA]. Z Rheumatol. 2016;75(1):90-6. Klinische Remission bei rheumatoider Arthritis. Daten aus der Fruharthritiskohortenstudie CAPEA.
51. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Res Ther. 2009;11 Suppl 1:S1.
52. Favalli EG, Raimondo MG, Becciolini A, Crotti C, Biggioggero M, Caporali R. The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: Current practice and future perspectives. Autoimmun Rev. 2017;16(12):1185-95.

### 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 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### Allgemeine Vorbemerkungen

##### *Kontinuierlicher Therapiebedarf einer chronischen Erkrankung*

Bei der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Daher wird von einer Dauertherapie ausgegangen. Dementsprechend werden für alle Arzneimittel die Kosten für einen Jahreszeitraum dargestellt. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung sind die Therapien, sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Filgotinib als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien, zeitlich nicht begrenzt. Lediglich für die zweckmäßige Vergleichstherapie Chloroquinphosphat ist die kumulative Gesamtdosis auf 50 g begrenzt; dadurch ergibt sich eine maximale Anwendungsdauer von 322 Tagen (siehe Abschnitt 3.3.1).

##### *Erhaltungsdosierung*

Grundsätzlich werden nur die Kosten der Erhaltungsdosierungen dargestellt. Laut den Beschlüssen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Baricitinib, Tofacitinib und Sarilumab werden initiale Aufdosierungsschemata der einzelnen Wirkstoffe im Rahmen der Kostenberechnung nicht berücksichtigt, da es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt [1-3]. Eine Dosisanpassung oder erneute Auftitration entfällt in der Regel. Anfangsdosierungen, die einmalig oder nur für einen kurzen Zeitraum benötigt werden, bleiben ebenfalls unberücksichtigt.

##### *Kombinationstherapie mit Methotrexat (MTX)*

MTX wird in der Indikation rheumatoide Arthritis als Monotherapie und als Kombinationspartner der csDMARD, bDMARD und tsDMARD angewendet. Die meisten bDMARD und tsDMARD können als Monotherapie oder in Kombination mit MTX gegeben werden. Bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien sind lediglich Golimumab und Rituximab nur in Kombination mit MTX und nicht als Monotherapie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen [4, 5]. Die Kosten für MTX fallen gegebenenfalls sowohl in der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Filgotinib als auch mit den DMARD der zweckmäßigen Vergleichstherapien an. Da sich die Kosten für MTX nicht unterscheiden, wird auf eine detaillierte Darstellung der Kombinationskosten verzichtet.

### ***Mikrozensus 2017***

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsspezifischen Arzneimitteln werden nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte herangezogen. Entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg für die Berechnungen herangezogen [6]. Dieses Vorgehen ist für die Berechnung des Behandlungsmodus für den Wirkstoff Hydroxychloroquinsulfat von Bedeutung.

### ***Kosten der Hilfstaxe***

Der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) vereinbaren Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln und Stoffen. Gemäß der Hilfstaxe fallen für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ein Zuschlag von 71,00 € pro applikationsfertige Einheit an. Diese Kosten stellen sonstige Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung dar, und fallen zusätzlich zu den im Abschnitt 3.3.5 dargestellten Kosten pro Patient pro Jahr an. Im vorliegenden Dossier werden die Kosten als „sonstige GKV-Leistungen“ in Tabelle 3-17 dargestellt. Die Kosten für die Hilfstaxe werden jedoch nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit einbezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA: „Die Hilfstaxe [...] wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist“ [2].

### **3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind*

für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup>  | Behandlungs-<br>modus   | Anzahl<br>Behand-<br>lungen pro<br>Patient pro<br>Jahr (ggf.<br>Spanne) | Behandlung<br>sdauer je<br>Behandlung<br>in Tagen<br>(ggf.<br>Spanne) |   |
|---|---|---|---|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |   |   |   |   |   |
| <b>tsDMARD</b>  |   |   |   |   |   |
| JAK-<br>Inhibitor   | Filgotinib  | Teilpopulationen<br>A/B/C   | 1x täglich<br>1 Tablette<br>á 200 mg p. o.<br>(kontinuierlich)          | 365   | 1 |
|   |   |   | 1x täglich<br>1 Tablette<br>á 100 mg p. o.<br>(kontinuierlich)          |   |   |
| <b>Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie</b>       |   |   |   |   |   |
| <b>csDMARD</b>  |   |   |   |   |   |
| Methotrexat   | Teilpopulation A:<br>Monotherapie oder<br>Kombinationspartner<br>Teilpopulationen B/C:<br>Kombinationspartner | 1x wöchentlich<br>7,5-20 mg p. o.<br>(kontinuierlich)                 | 52  | 1   |   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |   |   |   |   |
| <b>csDMARD</b>  |   |   |   |   |   |
| Chloroquinphosphat  | Teilpopulation A  | 1x täglich<br>250 mg p. o.<br>(kontinuierlich)                        | 322 <sup>b</sup>  | 1   |   |
| Hydroxychloroquinsulfat   | Teilpopulation A  | 2x täglich<br>200 mg p. o.<br>(kontinuierlich)                        | 365   | 1   |   |
| Leflunomid  | Teilpopulation A  | 1x täglich<br>10-20 mg p. o.<br>(kontinuierlich)                      | 365   | 1   |   |
| Sulfasalazin  | Teilpopulation A  | 2-3x täglich<br>2 Filmtabletten<br>á 500 mg p. o.<br>(kontinuierlich) | 365   | 1   |   |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Behandlungs-<br>modus | Anzahl<br>Behand-<br>lungen pro<br>Patient pro<br>Jahr (ggf.<br>Spanne)                               | Behandlung<br>sdauer je<br>Behandlung<br>in Tagen<br>(ggf.<br>Spanne) |   |
|---|--|-----------------------|---|---|---|
| <b>tsDMARD</b>  |  |                       |   |   |   |
| JAK-<br>Inhibitoren   | Baricitinib  | Teilpopulationen B/C  | 1x täglich<br>2-4 mg p. o.<br>(kontinuierlich)  | 365   | 1 |
|   | Tofacitinib  | Teilpopulationen B/C  | 2x täglich<br>5 mg p. o.<br>(kontinuierlich)  | 365   | 1 |
| <b>bDMARD</b>   |  |                       |   |   |   |
| TNF-<br>Antagoniste<br>n  | Adalimumab   | Teilpopulationen B/C  | Alle 1-2 Wochen<br>40 mg s.c.<br>(kontinuierlich)   | 26-52   | 1 |
|   | Certolizumab-<br>Pegol   | Teilpopulationen B/C  | Alle 2 Wochen<br>200 mg s.c.<br>(kontinuierlich)  | 26  | 1 |
|   | Etanercept   | Teilpopulationen B/C  | 1x wöchentlich<br>50 mg s.c.<br>(kontinuierlich)  | 52  | 1 |
|   | Golimumab  | Teilpopulationen B/C  | 1x monatlich<br>50 mg s.c.<br>(kontinuierlich)  | 12  | 1 |
| IL-6-<br>Rezeptor-<br>Antagoniste<br>n  | Sarilumab  | Teilpopulationen B/C  | Alle 2 Wochen<br>200 mg s.c.<br>(kontinuierlich)  | 26  | 1 |
|   | Tocilizumab  | Teilpopulationen B/C  | 1x wöchentlich<br>162 mg s.c.<br>(kontinuierlich)   | 52  | 1 |
| T-Zell-<br>Modulator  | Abatacept  | Teilpopulationen B/C  | 1x wöchentlich<br>125 mg s.c.<br>(kontinuierlich)   | 52  | 1 |
| Anti-CD20-<br>Antikörper  | Rituximab  | Teilpopulationen C    | 1-2 Behandlungs-<br>zyklen pro Jahr<br>mit jeweils zwei<br>Gaben zu je<br>1.000 mg i.v.<br>(zyklisch) | 1-2   | 2 |
| <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> |  |                       |   |   |   |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Behandlungs-<br>modus | Anzahl<br>Behand-<br>lungen pro<br>Patient pro<br>Jahr (ggf.<br>Spanne) | Behandlung<br>sdauer je<br>Behandlung<br>in Tagen<br>(ggf.<br>Spanne) |
|---|--|-----------------------|---|---|
| <p>a: Populationsdefinitionen</p> <p><b>Teilpopulation A:</b><br/>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><b>Teilpopulation B:</b><br/>Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist.</p> <p><b>Teilpopulation C:</b><br/>Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>b: Eine Filmtablette enthält 250 mg Chloroquinphosphat (entsprechend 155 mg Chloroquin). Bei einer täglichen Gabe von 250 mg ist die kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin nach 322 Therapietagen erreicht [7]. Dies entspricht somit der maximalen Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr.</p> <p>Abkürzungen: bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; i.v.: Intravenös; JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; p. o.: Oral; s.c: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor; tsDMARD: Zielgerichtetes synthetisches DMARD</p> |  |                       |   |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-8 wurden gemäß den entsprechenden Fachinformationen und unter Berücksichtigung des zugelassenen Anwendungsgebietes zusammengestellt.

## Zu bewertendes Arzneimittel

### tsDMARD

#### *JAK-Inhibitor*

##### *Filgotinib*

Filgotinib ist zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei Erwachsenen zugelassen. Filgotinib kann in Kombination mit MTX oder als Monotherapie angewendet werden.

Filgotinib wird 1x pro Tag in einer Dosis von 200 mg oral verabreicht. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis <60 ml/min) wird eine Dosis von 100 mg Filgotinib einmal täglich empfohlen.

Aus der Fachinformation für Filgotinib ergibt sich eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Patient und Jahr [8].

## **Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie**

### **csDMARD**

#### *Methotrexat*

MTX ist zugelassen zur Behandlung von schweren Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritits),

- a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird.
- b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritits).

MTX wird einmal pro Woche oral in einer Dosis von 7,5-20 mg verabreicht. Pro Patient und Jahr ergeben sich somit 52 Behandlungen [9].

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### **csDMARD**

#### *Chloroquinphosphat*

Chloroquinphosphat ist zur Behandlung chronischer Polyarthritits einschließlich juveniler chronischer Arthritis zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg pro Tag und wird oral verabreicht. Gemäß den World Health Organisation (WHO)-Richtlinien können kumulative Gesamtdosierungen von 1 g Chloroquin pro Kilogramm Körpergewicht oder 50-100 g Gesamtdosis zu einer Schädigung der Retina führen. Deshalb sollte eine kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin nicht überschritten werden. Eine Filmtablette enthält 250 mg Chloroquinphosphat (entsprechend 155 mg Chloroquin), somit ergeben sich pro Patient und Jahr maximal 322 Behandlungstage [7].

#### *Hydroxychloroquinsulfat*

Hydroxychloroquinsulfat ist zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Laut Fachinformation ist eine Erhaltungsdosierung von einer Filmtablette 1-2x pro Tag empfohlen. Dies entspricht einer Dosierung von 200-400 mg pro Tag. Die Dosierung ist gewichtsspezifisch anzupassen. Bei einem angesetzten Durchschnittsgewicht von 77,0 kg ergibt sich ein Einnahmeschemata von zwei Tabletten á 200 mg pro Tag. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage [10].

#### *Leflunomid*

Leflunomid ist zugelassen als antirheumatisches Basistherapeutikum zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver rheumatoider Arthritis und aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica). Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 10-20 mg einmal täglich, je nach Schwere

(Aktivität) der Erkrankung. Somit ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient und Jahr. Leflunomid kann in Kombination mit MTX oder als Monotherapie angewendet werden [11].

### *Sulfasalazin*

Sulfasalazin ist indiziert zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis) des Erwachsenen. Falls nicht anders verordnet sollte Sulfasalazin täglich oral eingenommen werden, initial in kleinen Dosen, und stufenweise auf die optimale Dosis erhöht werden. Bei Patienten, die nach drei Monaten nicht zufriedenstellend auf die Therapie mit 2×2 Filmtabletten täglich ansprechen, kann die Dosis auf 3×2 Filmtabletten á 500 mg erhöht werden. Dies entspricht einer empfohlenen Dosis von 2.000-3.000 mg. Eine maximale Tagesdosis von 4.000 mg sollte nicht überschritten werden. Daraus ergeben sich 365 Behandlungen pro Patient und Jahr [12].

## **tsDMARD**

### *JAK-Inhibitoren*

#### *Baricitinib*

Baricitinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX eingesetzt werden. Die empfohlene Dosierung für Baricitinib beträgt 4 mg pro Tag und wird oral verabreicht. Für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion in Frage kommen, kann eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden. Aus der Fachinformation ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient und Jahr [13].

#### *Tofacitinib*

Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist. Tofacitinib wird 2x pro Tag oral in einer Dosis von 5 mg verabreicht. Entsprechend wird von 365 Behandlungstagen pro Patient und Jahr ausgegangen [14].

## **bDMARD**

### *Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten*

#### *Adalimumab*

Adalimumab ist in Kombination mit MTX indiziert zur

- a) Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich MTX, angesprochen haben.
- b) Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.

Adalimumab kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber MTX, oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Einige der Patienten, die ausschließlich mit Adalimumab behandelt werden und nur unzureichend auf 40 mg jede zweite Woche ansprechen, könnten von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche (oder 80 mg jede zweite Woche) profitieren. Dementsprechend ergeben sich 26-52 Behandlungstage pro Patient und Jahr [15].

#### *Certolizumab-Pegol*

Certolizumab-Pegol ist in Kombination mit MTX angezeigt für:

- a) die Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf langwirksame DMARD einschließlich MTX ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Certolizumab-Pegol als Monotherapie verabreicht werden.
- b) die Behandlung der schweren, aktiven und fortschreitenden rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die bisher nicht mit MTX oder anderen DMARD behandelt wurden.

Certolizumab-Pegol wird alle zwei Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg. Demnach ergeben sich 26 Behandlungstage pro Patient und Jahr [16].

#### *Etanercept*

Etanercept ist in Kombination mit MTX zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich MTX (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist. Etanercept kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden. Etanercept ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind. Die empfohlene Dosierung beträgt 50 mg pro Woche als subkutane Injektion. Pro Patient und Jahr entspricht dies 52 Behandlungen [17].

#### *Golimumab*

Golimumab ist in Kombination mit MTX indiziert zur:

- a) Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika, einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist.
- b) Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.

Golimumab wird 1x pro Monat als subkutane Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg. Daraus ergeben sich pro Patient und Jahr 12 Behandlungen [4].

### ***Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Antagonisten***

#### *Sarilumab*

Sarilumab ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist. Sarilumab wird alle zwei Wochen in einer Dosis von 200 mg als subkutane Injektion verabreicht. Entsprechend ergeben sich 26 Behandlungstage pro Patient und Jahr [6].

#### *Tocilizumab*

Tocilizumab ist, in Kombination mit MTX, indiziert für:

- a) die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.
- b) die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD oder TNF-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Tocilizumab kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit MTX unangemessen erscheint.

Die empfohlene Dosis beträgt 162 mg pro Woche und wird subkutan verabreicht. Pro Patient und Jahr ergibt dies insgesamt 52 Behandlungen [18].

### ***T-Zell-Modulator***

#### *Abatacept*

Abatacept ist in Kombination mit MTX indiziert zur:

- a) Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD, einschließlich MTX oder eines TNF-alpha-Inhibitors ansprechen.
- b) Behandlung der hochaktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.

Abatacept kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber MTX besteht oder wenn eine Behandlung mit MTX nicht angezeigt ist. Abatacept wird in einer Dosis von 125 mg pro Woche als subkutane Injektion verabreicht. Dies ergibt 52 Behandlungen pro Patient und Jahr [19].

### ***Anti-CD20-Antikörper***

#### *Rituximab*

Rituximab in Kombination mit MTX ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit TNF-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Ein Behandlungszyklus mit Rituximab besteht aus zwei intravenösen Infusionen zu je 1.000 mg. Die empfohlene Dosierung von Rituximab beträgt 1.000 mg mittels intravenöser Infusion, gefolgt von einer zweiten intravenösen Infusion zu 1.000 mg zwei Wochen später. Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Rest-Krankheitsaktivität vorhanden ist. Entsprechend wird von 1-2 Behandlungszyklen pro Patient und Jahr ausgegangen [5].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) |             | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup>  | Behandlungsmodus  | Behandlungstage pro<br>Patient pro Jahr<br>(ggf. Spanne) |
|---|-------------|---|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |             |   |   |  |
| <b>tsDMARD</b>  |             |   |   |  |
| JAK-<br>Inhibitor   | Filgotinib  | Teilpopulationen<br>A/B/C   | 1x täglich<br>1 Tablette<br>á 200 mg p. o.<br>(kontinuierlich)        | 365  |
|   |             |   | 1x täglich<br>1 Tablette<br>á 100 mg p. o.<br>(kontinuierlich)        |  |
| <b>Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie</b>       |             |   |   |  |
| <b>csDMARD</b>  |             |   |   |  |
| Methotrexat   |             | Teilpopulation A:<br>Monotherapie oder<br>Kombinationspartner<br>Teilpopulationen B/C:<br>Kombinationspartner | 1x wöchentlich<br>7,5-20 mg p. o.<br>(kontinuierlich)                 | 52   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |             |   |   |  |
| <b>csDMARD</b>  |             |   |   |  |
| Chloroquinphosphat  |             | Teilpopulation A  | 1x täglich<br>250 mg p. o.<br>(kontinuierlich)                        | 322  |
| Hydroxychloroquinsulfat   |             | Teilpopulation A  | 2x täglich<br>200 mg p. o.<br>(kontinuierlich)                        | 365  |
| Leflunomid  |             | Teilpopulation A  | 1x täglich<br>10-20 mg p. o.<br>(kontinuierlich)                      | 365  |
| Sulfasalazin  |             | Teilpopulation A  | 2-3x täglich<br>2 Filmtabletten á<br>500 mg p. o.<br>(kontinuierlich) | 365  |
| <b>tsDMARD</b>  |             |   |   |  |
| JAK-<br>Inhibitoren   | Baricitinib | Teilpopulationen B/C  | 1x täglich<br>2-4 mg p. o.<br>(kontinuierlich)                        | 365  |
|   | Tofacitinib | Teilpopulationen B/C  | 2x täglich<br>5 mg p. o.<br>(kontinuierlich)                          | 365  |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Behandlungsmodus     | Behandlungstage pro<br>Patient pro Jahr<br>(ggf. Spanne)   |       |
|--|--|----------------------|--|-------|
| <b>bDMARD</b>  |  |                      |  |       |
| TNF-<br>Antagonisten   | Adalimumab   | Teilpopulationen B/C | Alle 1-2 Wochen<br>40 mg s.c.<br>(kontinuierlich)  | 26-52 |
|  | Certolizumab-<br>Pegol   | Teilpopulationen B/C | Alle 2 Wochen<br>200 mg s.c.<br>(kontinuierlich)   | 26    |
|  | Etanercept   | Teilpopulationen B/C | 1x wöchentlich<br>50 mg s.c.<br>(kontinuierlich)   | 52    |
|  | Golimumab  | Teilpopulationen B/C | 1x monatlich<br>50 mg s.c.<br>(kontinuierlich)   | 12    |
| IL-6-<br>Rezeptor-<br>Antagonisten   | Sarilumab  | Teilpopulationen B/C | Alle 2 Wochen<br>200 mg s.c.<br>(kontinuierlich)   | 26    |
|  | Tocilizumab  | Teilpopulationen B/C | 1x wöchentlich<br>162 mg s.c.<br>(kontinuierlich)  | 52    |
| T-Zell-<br>Modulator   | Abatacept  | Teilpopulationen B/C | 1x wöchentlich<br>125 mg s.c.<br>(kontinuierlich)  | 52    |
| Anti-CD20-<br>Antikörper   | Rituximab  | Teilpopulationen C   | 1-2 Behandlungs-<br>zyklen pro Jahr mit<br>jeweils zwei Gaben zu<br>je 1.000 mg i.v.<br>(zyklisch) | 2-4   |
| <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: Populationsdefinitionen</p> <p><b>Teilpopulation A:</b><br/>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><b>Teilpopulation B:</b><br/>Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist.</p> <p><b>Teilpopulation C:</b><br/>Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Abkürzungen: bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; i.v.: Intravenös; JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; p. o.: Oral; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor; tsDMARD: Zielgerichtetes DMARD</p> |  |                      |  |       |

Die jeweiligen Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Tabelle 3-8, indem die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr mit der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen multipliziert werden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) |            | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup>   | Behandlungs-<br>tage pro<br>Patient pro<br>Jahr (ggf.<br>Spanne) | Verbrauch<br>pro Gabe<br>(ggf.<br>Spanne) | Jahresverbrau-<br>ch pro Patient<br>(ggf. Spanne)<br>(gebräuchliche<br>s Maß; im Falle<br>einer<br>nichtmedika-<br>mentösen<br>Behandlung<br>Angabe eines<br>anderen im<br>jeweiligen<br>Anwendungsge-<br>biet<br>international<br>gebräuchlichen<br>Maßes) |
|---|------------|--|--|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |            |  |  |   |   |
| <b>tsDMARD</b>  |            |  |  |   |   |
| JAK-<br>Inhibitor   | Filgotinib | Teilpopulationen<br>A/B/C  | 365  | 200 mg                                    | 73.000 mg   |
|   |            |  |  | 100 mg                                    | 36.500 mg   |
| <b>Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie</b>       |            |  |  |   |   |
| <b>csDMARD</b>  |            |  |  |   |   |
| Methotrexat   |            | Teilpopulation A:<br>Monotherapie oder<br>Kombinationspartner<br>Teilpopulationen<br>B/C:<br>Kombinationspartner | 52   | 7,5-20 mg                                 | 390-1.040 mg  |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Behandlungs-<br>tage pro<br>Patient pro<br>Jahr (ggf.<br>Spanne) | Verbrauch<br>pro Gabe<br>(ggf.<br>Spanne) | Jahresverbrau-<br>ch pro Patient<br>(ggf. Spanne)<br>(gebräuchliche<br>s Maß; im Falle<br>einer<br>nichtmedika-<br>mentösen<br>Behandlung<br>Angabe eines<br>anderen im<br>jeweiligen<br>Anwendungsge-<br>biet<br>international<br>gebräuchlichen<br>Maßes) |                |
|---|--|--|---|---|----------------|
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |  |   |   |                |
| <b>csDMARD</b>  |  |  |   |   |                |
| Chloroquinphosphat  | Teilpopulation A   | 322  | 250 mg                                    | 80.500 mg   |                |
| Hydroxychloroquinsulfat   | Teilpopulation A   | 365  | 400 mg                                    | 146.000 mg  |                |
| Leflunomid  | Teilpopulation A   | 365  | 10-20 mg                                  | 3.650-7.300 mg  |                |
| Sulfasalazin  | Teilpopulation A   | 365  | 2.000-<br>3.000 mg                        | 730.000-<br>1.095.000 mg  |                |
| <b>tsDMARD</b>  |  |  |   |   |                |
| JAK-<br>Inhibitoren   | Baricitinib  | Teilpopulationen B/C   | 365                                       | 2-4 mg  | 730-1.460 mg   |
|   | Tofacitinib  | Teilpopulationen B/C   | 365                                       | 10 mg   | 3.650 mg       |
| <b>bDMARD</b>   |  |  |   |   |                |
| TNF-<br>Antagonisten  | Adalimumab   | Teilpopulationen B/C   | 26-52                                     | 40 mg   | 1.040-2.080 mg |
|   | Certolizumab-<br>Pegol   | Teilpopulationen B/C   | 26  | 200 mg  | 5.200 mg       |
|   | Etanercept   | Teilpopulationen B/C   | 52  | 50 mg   | 2.600 mg       |
|   | Golimumab  | Teilpopulationen B/C   | 12  | 50 mg   | 600 mg         |
| IL-6-<br>Rezeptor-<br>Antagonisten  | Sarilumab  | Teilpopulationen B/C   | 26  | 200 mg  | 5.200 mg       |
|   | Tocilizumab  | Teilpopulationen B/C   | 52  | 162 mg  | 8.424 mg       |
| T-Zell-<br>Modulator  | Abatacept  | Teilpopulationen B/C   | 52  | 125 mg  | 6.500 mg       |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)  |           | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Behandlungs-<br>tage pro<br>Patient pro<br>Jahr (ggf.<br>Spanne) | Verbrauch<br>pro Gabe<br>(ggf.<br>Spanne) | Jahresverbrau-<br>ch pro Patient<br>(ggf. Spanne)<br>(gebräuchliche<br>s Maß; im Falle<br>einer<br>nichtmedika-<br>mentösen<br>Behandlung<br>Angabe eines<br>anderen im<br>jeweiligen<br>Anwendungsge-<br>biet<br>international<br>gebräuchlichen<br>Maßes) |
|--|-----------|--|--|---|---|
| Anti-CD20-<br>Antikörper   | Rituximab | Teilpopulationen C   | 2-4  | 1.000 mg                                  | 2.000-4.000 mg  |
| <p>a: Populationsdefinitionen</p> <p><b>Teilpopulation A:</b><br/>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><b>Teilpopulation B:</b><br/>Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist.</p> <p><b>Teilpopulation C:</b><br/>Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Abkürzungen: bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; TNF: Tumornekrosefaktor; tsDMARD: Zielgerichtetes synthetisches DMARD</p> |           |  |  |   |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).*

Die Berechnung des Jahresverbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels und der zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation. Der Jahresverbrauch pro Patient aller Arzneimittel ist in Tabelle 3-10 dargestellt und ergibt sich rechnerisch aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr und dem Verbrauch pro Gabe.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-11 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) |            | Kosten pro Packung<br>(z.B. Apothekenabgabepreis<br>oder andere geeignete Angaben<br>in Euro nach Wirkstärke,<br>Darreichungsform und<br>Packungsgröße, für<br>nichtmedikamentöse<br>Behandlungen Angaben zu<br>deren Vergütung aus GKV-<br>Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich<br>vorgeschriebener Rabatte in Euro          |
|---|------------|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |            |  |   |
| <b>tsDMARD</b>  |            |  |   |
| JAK-<br>Inhibitor   | Filgotinib | 3.834,14 €<br>Packung mit 90 Filmtabletten á<br>200 mg   | 3.611,02 €<br>(3.834,14 € - 221,35 € <sup>a</sup> - 1,77 € <sup>b</sup> ) |
|   |            | 3.834,14 €<br>Packung mit 90 Filmtabletten á<br>100 mg   | 3.611,02 €<br>(3.834,14 € - 221,35 € <sup>a</sup> - 1,77 € <sup>b</sup> ) |
| <b>Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie</b>       |            |  |   |
| <b>csDMARD</b>  |            |  |   |
| Methotrexat   |            | 32,63 € <sup>c</sup><br>Packung mit 30 Filmtabletten á<br>7,5 mg (N3)  | 29,09 €<br>(32,63 € - 1,77 € <sup>a</sup> - 1,77 € <sup>b</sup> )         |
|   |            | 40,31 € <sup>c</sup><br>Packung mit 30 Filmtabletten á<br>10 mg (N3)   | 36,14 €<br>(40,31 € - 2,40 € <sup>a</sup> - 1,77 € <sup>b</sup> )         |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |            |  |   |
| <b>csDMARD</b>  |            |  |   |
| Chloroquinphosphat  |            | 27,26 € <sup>c</sup><br>Packung mit 100 Filmtabletten á<br>250 mg (N3)   | 24,15 €<br>(27,26 € - 1,34 € <sup>a</sup> - 1,77 € <sup>b</sup> )         |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) |                        | Kosten pro Packung<br>(z.B. Apothekenabgabepreis<br>oder andere geeignete Angaben<br>in Euro nach Wirkstärke,<br>Darreichungsform und<br>Packungsgröße, für<br>nichtmedikamentöse<br>Behandlungen Angaben zu<br>deren Vergütung aus GKV-<br>Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich<br>vorgeschriebener Rabatte in Euro       |
|---|------------------------|--|--|
| Hydroxychloroquinsulfat   |                        | 27,26 € <sup>c</sup><br>Packung mit 100 Filmtabletten á<br>200 mg (N3)   | 24,15 €<br>(27,26 €-1,34 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> )         |
| Leflunomid  |                        | 175,37 € <sup>c</sup><br>Packung mit 100 Filmtabletten á<br>10 mg (N3)   | 160,24 €<br>(175,37 €-13,36 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> )      |
|   |                        | 273,28 € <sup>c</sup><br>Packung mit 100 Filmtabletten á<br>20 mg (N3)   | 250,21 €<br>(273,28 €-21,30 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> )      |
| Sulfasalazin  |                        | 75,99 € <sup>c</sup><br>Packung mit 300 Filmtabletten á<br>500 mg (N3)   | 68,93 €<br>(75,99 €-5,29 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> )         |
| <b>tsDMARD</b>  |                        |  |  |
| JAK-<br>Inhibitoren   | Baricitinib            | 3.975,65 €<br>Packung mit 98 Filmtabletten á 2<br>oder 4 mg (N2)   | 3.744,23 €<br>(3.975,65 €-229,65 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> ) |
|   | Tofacitinib            | 3.213,48 €<br>Packung mit 182 Filmtabletten á<br>5 mg (N3)   | 3.026,72 €<br>(3.213,48 €-184,99 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> ) |
| <b>bDMARD</b>   |                        |  |  |
| TNF-<br>Antagonisten  | Adalimumab             | 2.734,01 €<br>Packung mit 6 Injektionslösungen<br>á 40 mg (N3)   | 2.575,34 €<br>(2.734,01 €-156,90 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> ) |
|   | Certolizumab-<br>Pegol | 4.706,13 €<br>Packung mit 6 Injektionslösungen<br>á 200 mg (N2)  | 4.431,92 €<br>(4.706,13 €-272,44 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> ) |
|   | Etanercept             | 4.124,74 € <sup>c</sup><br>Packung mit 12 Injektionslösungen<br>á 50 mg (N3)   | 3.782,42 €<br>(4.124,74 €-340,55 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> ) |
|   | Golimumab              | 5.419,57 €<br>Packung mit 3 Injektionslösungen<br>á 50 mg (N2)   | 5.103,56 €<br>(5.419,57 €-314,24 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> ) |
| IL-6-<br>Rezeptor-<br>Antagonisten  | Sarilumab              | 4.109,85 €<br>Packung mit 6 Injektionslösungen<br>á 200 mg (N3)  | 3.870,57 €<br>(4.109,85 €-237,51 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> ) |
|   | Tocilizumab            | 5.267,34 €<br>Packung mit 12 Injektionslösungen<br>á 162 mg (N3)   | 4.960,25 €<br>(5.267,34 €-305,32 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> ) |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)  |           | Kosten pro Packung<br>(z.B. Apothekenabgabepreis<br>oder andere geeignete Angaben<br>in Euro nach Wirkstärke,<br>Darreichungsform und<br>Packungsgröße, für<br>nichtmedikamentöse<br>Behandlungen Angaben zu<br>deren Vergütung aus GKV-<br>Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich<br>vorgeschriebener Rabatte in Euro       |
|--|-----------|--|--|
| T-Zell-<br>Modulator   | Abatacept | 4.506,05 €<br>Packung mit 12 Injektionslösungen<br>á 125 mg (N3)   | 4.243,56 €<br>(4.506,05 €-260,72 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> ) |
| Anti-CD20-<br>Antikörper   | Rituximab | 1.732,26 €<br>Packung mit Konzentrat zur<br>Herstellung einer Infusionslösung<br>á 500 mg (N1)   | 1.632,28 €<br>(1.732,26 €-98,21 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> )  |
| <p>Es wurde der Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2020 und entsprechend die Mehrwertsteuersenkung auf 16% berücksichtigt. Voraussichtlich wird die Mehrwertsteuer ab 2021 wieder 19% betragen.</p> <p>a: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V<br/>b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V<br/>c: Festbetrag</p> <p>Abkürzungen: bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; SGB: Sozialgesetzbuch; TNF: Tumornekrosefaktor; tsDMARD: Zielgerichtetes synthetisches DMARD</p> |           |  |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a Sozialgesetzbuch V (SGB V) zugrunde gelegt. Für unterlagengeschützte Präparate sowie nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V von 7% auf den Herstellerabgabepreis berücksichtigt. Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Absatz 3b SGB V ein Rabatt von 10% auf den Herstellerabgabepreis vom Apothekenverkaufspreises abgezogen. Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) wurden, falls vorhanden, ebenfalls berücksichtigt. Nach § 130 SGB V wurde ein Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung für alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel eingesetzt.

Festbeträge wurden der Festbetragsarzneimittelliste nach § 35 SGB V des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) mit Stand vom 01.08.2020 entnommen [20]. Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde der Festbetrag als Berechnungsgrundlage für das preisgünstigste Präparat herangezogen.

Für die Kostendarstellung wurden nur im Verkehr befindliche Originalverpackungen herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Krankenseinsatz zugelassen sind, sowie (Re-)Importe wurden ausgeschlossen. Es wurden die

größten/kostengünstigsten Packungen in den erforderlichen Wirkstärken zur Darstellung der Kosten ausgewählt. Für Methotrexat werden zwei Dosierungen benötigt, um die Spanne der möglichen Dosierung von 7,5-20 mg pro Gabe abzudecken. Bei Leflunomid ist für die obere Grenze der Dosierungsspanne eine höhere Wirkstärke von 20 mg pro Filmtablette wirtschaftlicher als die doppelte Gabe einer Wirkstärke von 10 mg pro Filmtablette.

Die Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient pro Jahr werden unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen berechnet [21]. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt für alle dargestellten Arzneimittel (außer Chloroquinphosphat) verbrauchsgenau, da es sich um Dauertherapien handelt. Für Chloroquinphosphat, für das die Behandlungsdauer auf 322 Tage begrenzt ist, wird mit einem Verwurf gerechnet.

Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) |            | Jahres-<br>verbrauch<br>pro Patient | Jahresdurch-<br>schnitts-<br>verbrauch in<br>Packungen | Kosten pro<br>Packung nach<br>Abzug<br>gesetzlich<br>vorgeschriebe-<br>ner Rabatte in<br>€ | Arzneimittel-<br>kosten pro<br>Patient pro<br>Jahr in € |
|---|------------|-------------------------------------|--|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |            |                                     |  |  |   |
| <b>tsDMARD</b>  |            |                                     |  |  |   |
| JAK-<br>Inhibitor   | Filgotinib | 73.000 mg                           | 4,06<br>90 Filmtabletten á<br>200 mg                   | 3.611,02 €   | 14.660,74 €   |
|   |            | 36.500 mg                           | 4,06<br>90 Filmtabletten á<br>100 mg                   | 3.611,02 €   | 14.660,74 €   |
| <b>Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie</b>       |            |                                     |  |  |   |
| <b>csDMARD</b>  |            |                                     |  |  |   |
| Methotrexat   |            | 390-1.040 mg                        | 1,73<br>30 Filmtabletten á<br>7,5 mg                   | 29,09 €  | 50,33-<br>125,41 €                                      |
|   |            |                                     | 3,47<br>30 Filmtabletten á<br>10 mg                    | 36,14 €  |   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |            |                                     |  |  |   |
| <b>csDMARD</b>  |            |                                     |  |  |   |
| Chloroquinphosphat  |            | 80.500 mg                           | 4<br>100 Filmtabletten<br>á 250 mg                     | 24,15 €  | 96,60 €   |
| Hydroxychloroquinsulfat   |            | 146.000 mg                          | 7,30<br>100 Filmtabletten<br>á 200 mg                  | 24,15 €  | 176,30 €  |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) |                        | Jahres-<br>verbrauch<br>pro Patient | Jahresdurch-<br>schnitts-<br>verbrauch in<br>Packungen | Kosten pro<br>Packung nach<br>Abzug<br>gesetzlich<br>vorgeschriebe-<br>ner Rabatte in<br>€ | Arzneimittel-<br>kosten pro<br>Patient pro<br>Jahr in € |
|---|------------------------|-------------------------------------|--|--|---|
| Leflunomid  |                        | 3.650-<br>7.300 mg                  | 3,65<br>100 Filmtabletten<br>á 10 mg                   | 160,24 €   | 584,88-<br>913,27 €                                     |
|   |                        |                                     | 3,65<br>100 Filmtabletten<br>á 20 mg                   | 250,21 €   |   |
| Sulfasalazin  |                        | 730.000-<br>1.095.000 mg            | 4,87-7,30<br>300 Filmtabletten<br>á 500 mg             | 68,93 €  | 335,69-<br>503,19 €                                     |
| <b>tsDMARD</b>  |                        |                                     |  |  |   |
| JAK-<br>Inhibitoren   | Baricitinib            | 730-1.460 mg                        | 3,72<br>98 Filmtabletten á<br>2 oder 4 mg              | 3.744,23 €   | 13.928,54 €   |
|   | Tofacitinib            | 3.650 mg                            | 4,01<br>182 Filmtabletten<br>á 5 mg                    | 3.026,72 €   | 12.137,15 €   |
| <b>bDMARD</b>   |                        |                                     |  |  |   |
| TNF-<br>Antagonisten  | Adalimumab             | 1.040-<br>2.080 mg                  | 4,33-8,67<br>6 Injektionslösun-<br>gen á 40 mg         | 2.575,34 €   | 11.151,22-<br>22.328,20 €                               |
|   | Certolizumab-<br>Pegol | 5.200 mg                            | 4,33<br>6 Injektionslösun-<br>gen á 200 mg             | 4.431,92 €   | 19.190,21 €   |
|   | Etanercept             | 2.600 mg                            | 4,33<br>12 Injektionslö-<br>sungen á 50 mg             | 3.782,42 €   | 16.377,88 €   |
|   | Golimumab              | 600 mg                              | 4<br>3 Injektionslösun-<br>gen á 50 mg                 | 5.103,56 €   | 20.414,24 €   |
| IL-6-<br>Rezeptor-<br>Antagonisten  | Sarilumab              | 5.200 mg                            | 4,33<br>6 Injektionslösun-<br>gen á 200 mg             | 3.870,57 €   | 16.759,57 €   |
|   | Tocilizumab            | 8.424 mg                            | 4,33<br>12 Injektionslö-<br>sungen á 162 mg            | 4.960,25 €   | 21.477,88 €   |
| T-Zell-<br>Modulator  | Abatacept              | 6.500 mg                            | 4,33<br>12 Injektionslö-<br>sungen á 125 mg            | 4.243,56 €   | 18.374,61 €   |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)   |           | Jahres-<br>verbrauch<br>pro Patient | Jahresdurch-<br>schnitts-<br>verbrauch in<br>Packungen | Kosten pro<br>Packung nach<br>Abzug<br>gesetzlich<br>vorgeschriebe-<br>ner Rabatte in<br>€ | Arzneimittel-<br>kosten pro<br>Patient pro<br>Jahr in € |
|---|-----------|-------------------------------------|--|--|---|
| Anti-CD20-<br>Antikörper  | Rituximab | 2.000-<br>4.000 mg                  | 4-8<br>Infusionslösung á<br>500 mg                     | 1.632,28 €   | 6.529,12-<br>13.058,24 €                                |
| Abkürzungen: bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; TNF: Tumornekrosefaktor; tsDMARD: Zielgerichtetes synthetisches DMARD |           |                                     |  |  |   |

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup>   | Bezeichnung der<br>zusätzlichen<br>GKV-Leistung        | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen je<br>Episode,<br>Zyklus etc. | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen<br>pro Patient<br>pro Jahr |   |
|---|--|--|---|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |  |   |  |   |
| <b>tsDMARD</b>  |  |  |   |  |   |
| JAK-<br>Inhibitor   | Filgotinib   | Teilpopulationen<br>A/B/C                              | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer<br>in vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung  | 1x vor<br>Therapiebeginn   | 1 |
|   |  |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                              | 1x vor<br>Therapiebeginn   | 1 |
|   |  |  | GOP 32781<br>Nachweis von<br>HBs-Antigen  | 1x vor<br>Therapiebeginn   | 1 |
|   |  |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper   | 1x vor<br>Therapiebeginn   | 1 |
|   |  |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper   | 1x vor<br>Therapiebeginn   | 1 |
|   |  |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ   | 1x vor<br>Therapiebeginn   | 1 |
| <b>Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie</b>       |  |  |   |  |   |
| <b>csDMARD</b>  |  |  |   |  |   |
| Methotrexat   | Teilpopulation A:<br>Monotherapie oder<br>Kombinations-<br>partner<br>Teilpopulationen<br>B/C:<br>Kombinations-<br>partner | Es fallen keine<br>zusätzlichen GKV-<br>Leistungen an. | Keine   | Keine  |   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |  |   |  |   |
| <b>csDMARD</b>  |  |  |   |  |   |
| Chloroquinphosphat  | Teilpopulation A   | Es fallen keine<br>zusätzlichen GKV-<br>Leistungen an. | Keine   | Keine  |   |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) |             | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der<br>zusätzlichen<br>GKV-Leistung  | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen je<br>Episode,<br>Zyklus etc. | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen<br>pro Patient<br>pro Jahr |
|---|-------------|--|--|---|--|
| Hydroxychloroquinsulfat   |             | Teilpopulation A   | Es fallen keine<br>zusätzlichen GKV-<br>Leistungen an.                                     | Keine   | Keine  |
| Leflunomid  |             | Teilpopulation A   | Es fallen keine<br>zusätzlichen GKV-<br>Leistungen an.                                     | Keine   | Keine  |
| Sulfasalazin  |             | Teilpopulation A   | Es fallen keine<br>zusätzlichen GKV-<br>Leistungen an.                                     | Keine   | Keine  |
| <b>tsDMARD</b>  |             |  |  |   |  |
| JAK-<br>Inhibitoren   | Baricitinib | Teilpopulationen<br>B/C  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer<br>in vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 32781<br>Nachweis von<br>HBs-Antigen   | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   | Tofacitinib | Teilpopulationen<br>B/C  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer<br>in vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 32781<br>Nachweis von<br>HBs-Antigen   | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) |                         | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der<br>zusätzlichen<br>GKV-Leistung  | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen je<br>Episode,<br>Zyklus etc. | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen<br>pro Patient<br>pro Jahr |
|---|-------------------------|--|--|---|--|
|   |                         |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |                         |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |                         |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
| <b>bDMARD</b>   |                         |  |  |   |  |
| TNF-<br>Antagonisten  | Adalimumab              | Teilpopulationen<br>B/C  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer<br>in vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |                         |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |                         |  | GOP 32781<br>Nachweis von<br>HBs-Antigen   | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |                         |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |                         |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |                         |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |                         |  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer<br>in vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   | Certolizu-<br>mab-Pegol | Teilpopulationen<br>B/C  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |                         |  | GOP 32781<br>Nachweis von<br>HBs-Antigen   | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) |            | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der<br>zusätzlichen<br>GKV-Leistung  | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen je<br>Episode,<br>Zyklus etc. | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen<br>pro Patient<br>pro Jahr   |
|---|------------|--|--|---|--|
|   |            |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |            |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |            |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   | Etanercept | Teilpopulationen<br>B/C  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer<br>in vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |            |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |            |  | GOP 32781<br>Nachweis von<br>HBs-Antigen   | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |            |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |            |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |            |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |            |  | Golimumab  | Teilpopulationen<br>B/C   | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer<br>in vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung |
|   |            |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |            |  | GOP 32781<br>Nachweis von<br>HBs-Antigen   | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |            |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |            |  |  |   |  |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) |             | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der<br>zusätzlichen<br>GKV-Leistung  | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen je<br>Episode,<br>Zyklus etc. | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen<br>pro Patient<br>pro Jahr |
|---|-------------|--|--|---|--|
|   |             |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
| IL-6-<br>Rezeptor-<br>Antagonisten  | Sarilumab   | Teilpopulationen<br>B/C  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer<br>in vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   | Tocilizumab | Teilpopulationen<br>B/C  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer<br>in vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
| T-Zell-<br>Modulator  | Abatacept   | Teilpopulationen<br>B/C  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer<br>in vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 32781<br>Nachweis von<br>HBs-Antigen   | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |             |  | GOP 32823  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) |           | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der<br>zusätzlichen<br>GKV-Leistung  | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen je<br>Episode,<br>Zyklus etc. | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen<br>pro Patient<br>pro Jahr |
|---|-----------|--|--|---|--|
|   |           |  | Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ   |   |  |
| Anti-CD20-<br>Antikörper  | Rituximab | Teilpopulationen C   | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer<br>in vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |           |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |           |  | GOP 32781<br>Nachweis von<br>HBs-Antigen   | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |           |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |           |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |           |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 1x vor<br>Therapiebeginn  | 1  |
|   |           |  | Prämedikation:<br>Paracetamol  | Vor jeder<br>Rituximab-<br>Gabe   | 2-4  |
|   |           |  | Prämedikation:<br>Diphenhydramin   | Vor jeder<br>Rituximab-<br>Gabe   | 2-4  |
|   |           |  | Prämedikation:<br>Methylprednisolon  | Vor jeder<br>Rituximab-<br>Gabe   | 2-4  |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der<br>zusätzlichen<br>GKV-Leistung | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen je<br>Episode,<br>Zyklus etc. | Anzahl der<br>zusätzlich<br>notwendigen<br>GKV-<br>Leistungen<br>pro Patient<br>pro Jahr |
|--|--|---|---|--|
| <p>a: Populationsdefinitionen</p> <p><b>Teilpopulation A:</b><br/>Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p><b>Teilpopulation B:</b><br/>Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist.</p> <p><b>Teilpopulation C:</b><br/>Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Abkürzungen: bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HbC: Hepatitis-B-core; HBs: Hepatitis-B-surface; HBs-Antigen: HBV-Oberflächenantigen; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; TNF: Tumornekrosefaktor; tsDMARD: Zielgerichtetes synthetisches DMARD</p> |  |   |   |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 jeweiligen Fachinformationen entnommen. Laut G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Sarilumab zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der Fachinformation, regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, werden die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), werden nicht berücksichtigt. Aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wird der Tuberkulin-Hauttest, wie auch die Möglichkeit einer „Sensibilisierung“, nicht abgebildet [2].

### **Regelmäßige Leistungen im Anwendungsgebiet rheumatoide Arthritis**

Folgende Leistungen werden regelhaft im Rahmen der Behandlung einer rheumatoiden Arthritis durchgeführt und sind daher nicht den einzelnen Arzneimitteln zugerechnet. Folglich werden sie bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt:

- Vollständiges Blutbild,
- Leberfunktionstests,
- Nierenfunktionstests und

- Untersuchung von Cholesterin (Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride) [4-19].

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

### **tsDMARD**

#### ***JAK-Inhibitor***

##### *Filgotinib*

Für das zu bewertende Arzneimittel, den JAK-Inhibitor Filgotinib, fallen laut Fachinformation folgende regelhaft zusätzlichen Leistungen an:

- Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (Gebührenordnungsposition [GOP 32670])
- Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241)
- Nachweis von Antikörper gegen HBV-Oberflächenantigen (HBs-Antigen) (GOP 32781)
- Hepatitis-B-core (HBc)-Antikörper (GOP 32614)
- HBV-Oberflächenantigen (HBs-Antikörper) (GOP 32617)
- Hepatitis-B-Virus-DNA (Desoxyribonukleinsäure), quantitativ (GOP 32823)

Vor Behandlungsbeginn mit den oben genannten JAK-Inhibitoren fallen Zusatzkosten für die Testung auf Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektionen an.

## **Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie**

### **csDMARD**

#### *Methotrexat, Chloroquinphosphat, Hydroxychloroquinsulfat, Leflunomid, Sulfasalazin*

Für den Kombinationspartner MTX und die csDMARD der zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen lediglich regelhaft anfallende Leistungen. Daher fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [7, 9-12].

### **tsDMARD**

#### ***JAK-Inhibitoren***

##### *Baricitinib, Tofacitinib*

Für die beiden JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib fallen laut den jeweiligen Fachinformationen folgende regelhaft zusätzlichen Leistungen an:

- Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)
- Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241)

- Nachweis von HBs-Antigen (GOP 32781)
- HBc-Antikörper (GOP 32614)
- HBs-Antikörper (GOP 32617)
- Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ (GOP 32823)

Vor Behandlungsbeginn mit den oben genannten JAK-Inhibitoren fallen Zusatzkosten für die Testung auf HBV-Infektionen an [13, 14].

## **bDMARD**

### ***TNF-Antagonisten***

*Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab*

Für die TNF-Antagonisten Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept und Golimumab fallen laut den jeweiligen Fachinformationen folgende regelhaft zusätzlichen Leistungen an:

- Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)
- Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241)
- Nachweis von HBs-Antigen (GOP 32781)
- HBc-Antikörper (GOP 32614)
- HBs-Antikörper (GOP 32617)
- Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ (GOP 32823)

Vor Behandlungsbeginn mit den oben genannten TNF-Antagonisten fallen Zusatzkosten für die Testung auf HBV-Infektionen an [4, 15-17].

### ***IL-6-Rezeptor-Antagonisten***

*Sarilumab, Tocilizumab*

Patienten müssen vor Behandlungsbeginn mit den IL-6-Rezeptor-Antagonisten Sarilumab und Tocilizumab auf eine aktive bzw. latente Tuberkuloseinfektion untersucht werden. Eine Röntgen-Thoraxaufnahme ist dazu ebenfalls für beide Arzneimittel und alle Patienten vorgeschrieben bzw. empfohlen [6, 18].

### ***T-Zell-Modulator***

*Abatacept*

Für den T-Zell-Modulator Abatacept fallen laut Fachinformation folgende regelhaft zusätzlichen Leistungen an:

- Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)
- Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241)

- Nachweis von HBs-Antigen (GOP 32781)
- HBc-Antikörper (GOP 32614)
- HBs-Antikörper (GOP 32617)
- Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ (GOP 32823)

Vor Behandlungsbeginn mit Abatacept fallen Zusatzkosten für die Testung auf HBV-Infektionen an [19].

### ***Anti-CD20-Antikörper***

#### *Rituximab*

Patienten müssen vor Behandlungsbeginn mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab auf eine aktive bzw. latente Tuberkuloseinfektion untersucht werden. Eine Röntgen-Thoraxaufnahme ist dazu ebenfalls für alle Patienten vorgeschrieben bzw. empfohlen. Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Rituximab eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den HBs-Antigen-Status und den HBc-Antikörper-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden. Außerdem ist eine Prämedikation mit Paracetamol, Diphenhydramin und Methylprednisolon vor jeder Rituximab Anwendung notwendig [5].

Die Hilfstaxe für die Zubereitung von parenteralen Lösungen ist hierbei für jede Infusion anzurechnen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| <b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>  | <b>Kosten pro Leistung in Euro</b> |
|---|------------------------------------|
| Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo-Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670) | 58,00 €                            |
| Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, 2 Ebenen (GOP 34241)   | 16,04 €                            |
| Nachweis von HBs-Antigen (GOP 32781)  | 5,50 €                             |
| HBc-Antikörper (GOP 32614)  | 5,90 €                             |
| HBs-Antikörper (GOP 32617)  | 5,50 €                             |
| Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ (GOP 32823)  | 89,50 €                            |

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung   | Kosten pro Leistung in Euro  |
|---|--|
| Prämedikation:<br>Paracetamol (500 mg, 50 Tabletten, p. o., N3)<br>Diphenhydramin (50 Tabletten á 50 mg, p. o., N3)<br>Methylprednisolon (5 Durchstechflaschen á 250 mg, i.v., N3)  | 0,21 €pro Tablette<br>0,16 €pro Tablette<br>10,34 €pro Durchstechflasche |
| Abkürzungen: BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP: Culture Filtrate Protein; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESAT: Early Secreted Antigenic Target; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-core; HBs: Hepatitis-B-surface; HBs-Antigen: HBV-Oberflächenantigen; i.v.: Intravenös; p. o.: Oral |  |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-14 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Kosten der jeweiligen Leistungen entsprechen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Fassung vom 01. Juli 2020 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) [22].

Tabelle 3-15: Prämedikation bei Rituximab

| Wirkstoff  | Dosierung                             | Kosten pro Packung                                 | Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Kosten pro Einheit | Jahreszusatzkosten pro Patient und Jahr |
|--|---------------------------------------|--|---|--------------------|---|
| Paracetamol  | 1-2 Tabletten p. o. je Rituximab Gabe | 12,30 € <sup>c</sup><br>50 Tabletten á 500 mg (N3) | 10,41 €<br>(12,3 €-0,12 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> )     | 0,23 €             | 0,42-1,68 €                             |
| Diphenhydramin   | 1-3x täglich 1 Tablette á 50 mg p. o. | 8,53 € <sup>c</sup><br>50 Tabletten á 50 mg (N3)   | 7,99 €<br>(8,53 €-0,18 € <sup>a</sup> -0,36 € <sup>b</sup> )      | 0,16 €             | 0,32-1,92 €                             |
| Methylprednisolon  | 1x 100 mg i.v. je Rituximab Gabe      | 58,52 €<br>5 Durchstechflaschen á 250 mg (N3)      | 51,72 €<br>(58,52 €-2,33 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> )    | 10,34€             | 20,68-41,36 €                           |
| a: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V<br>b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V<br>c: Festbetrag<br>Abkürzungen: i.v.: Intravenös; p. o.: Oral; SGB: Sozialgesetzbuch |                                       |  |   |                    |   |

Laut Fachinformation sollten Patienten vor jeder Anwendung des Arzneimittels Rituximab Paracetamol, Diphenhydramin und Methylprednisolon einnehmen [5]. Für die Berechnung der Jahreszusatzkosten von Paracetamol und Diphenhydramin wurden die Festbeträge aus der Festbetragsarzneimittelliste des DIMDI mit Stand vom 01.08.2020 herangezogen [20]. Laut § 130 Absatz 1 SGB V weisen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel einen Abschlag in Höhe von 5% auf den für den Versicherten maßgeblichen Arzneimittelpreis auf. Dies gilt für

die Arzneimittel Paracetamol und Diphenhydramin. Die Berechnung der Jahreszusatzkosten und Abschläge im Falle von Methylprednisolon erfolgte analog zu der in Abschnitt 3.3.3 beschriebenen Vorgehensweise.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)    |            | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung                              | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|------------|--|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |            |  |  |   |
| <b>tsDMARD</b>  |            |  |  |   |
| JAK-Inhibitor   | Filgotinib | Teilpopulationen A/B/C                                       | GOP 32670<br>Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung | 58,00 €                                   |
|   |            |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane                           | 16,04 €                                   |
|   |            |  | GOP 32781<br>Nachweis von HBs-Antigen  | 5,50 €                                    |
|   |            |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 5,90 €                                    |
|   |            |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 5,50 €                                    |
|   |            |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ                                  | 89,50 €                                   |
|   |            |  | <b>Summe Filgotinib</b>  |   |
| <b>Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie</b> |            |  |  |   |
| <b>csDMARD</b>  |            |  |  |   |
| Methotrexat   |            | Teilpopulation A: Monotherapie oder Kombinationspartner      | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.                                  | Keine                                     |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der<br>zusätzlich<br>notwendigen GKV-<br>Leistung | Zusatzkosten pro<br>Patient pro Jahr in<br>Euro  |                 |
|---|--|---|--|-----------------|
|   | Teilpopulationen B/C:<br>Kombinationspartner                       |   |  |                 |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |   |  |                 |
| <b>csDMARD</b>  |  |   |  |                 |
| Chloroquinphosphat  | Teilpopulation A   | Es fallen keine<br>zusätzlichen GKV-<br>Leistungen an.        | Keine  |                 |
| Hydroxychloroquinsulfat   | Teilpopulation A   | Es fallen keine<br>zusätzlichen GKV-<br>Leistungen an.        | Keine  |                 |
| Leflunomid  | Teilpopulation A   | Es fallen keine<br>zusätzlichen GKV-<br>Leistungen an.        | Keine  |                 |
| Sulfasalazin  | Teilpopulation A   | Es fallen keine<br>zusätzlichen GKV-<br>Leistungen an.        | Keine  |                 |
| <b>tsDMARD</b>  |  |   |  |                 |
| JAK-<br>Inhibitoren   | Baricitinib  | Teilpopulationen B/C  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer in<br>vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 58,00 €         |
|   |  |   | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 16,04 €         |
|   |  |   | GOP 32781<br>Nachweis von HBs-<br>Antigen  | 5,50 €          |
|   |  |   | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 5,90 €          |
|   |  |   | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 5,50 €          |
|   |  |   | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 89,50 €         |
|   |  |   | <b>Summe Baricitinib</b>   | <b>180,44 €</b> |
|   | Tofacitinib  | Teilpopulationen B/C  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer in<br>vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 58,00 €         |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) |            | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der<br>zusätzlich<br>notwendigen GKV-<br>Leistung                              | Zusatzkosten pro<br>Patient pro Jahr in<br>Euro |
|---|------------|--|--|---|
|   |            |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 16,04 €   |
|   |            |  | GOP 32781<br>Nachweis von HBs-<br>Antigen  | 5,50 €  |
|   |            |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 5,90 €  |
|   |            |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 5,50 €  |
|   |            |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 89,50 €   |
| <b>Summe Tofacitinib</b>  |            |  |  | <b>180,44 €</b>                                 |
| <b>bDMARD</b>   |            |  |  |   |
| TNF-<br>Antagonisten  | Adalimumab | Teilpopulationen B/C   | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer in<br>vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 58,00 €   |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der<br>zusätzlich<br>notwendigen GKV-<br>Leistung                              | Zusatzkosten pro<br>Patient pro Jahr in<br>Euro  |                 |
|---|--|--|--|-----------------|
|   |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 16,04 €  |                 |
|   |  | GOP 32781<br>Nachweis von HBs-<br>Antigen  | 5,50 €   |                 |
|   |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 5,90 €   |                 |
|   |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 5,50 €   |                 |
|   |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 89,50 €  |                 |
|   | <b>Summe Adalimumab</b>  |  |  | <b>180,44 €</b> |
|   | Certolizu-<br>mab-Pegol  | Teilpopulationen B/C   | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer in<br>vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 58,00 €         |
|   |  |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 16,04 €         |
|   |  |  | GOP 32781<br>Nachweis von HBs-<br>Antigen  | 5,50 €          |
|   |  |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 5,90 €          |
|   |  |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 5,50 €          |
| GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ   |  |  | 89,50 €  |                 |
| <b>Summe Certolizumab-Pegol</b>   |  |  | <b>180,44 €</b>  |                 |
| Etanercept  | Teilpopulationen B/C   | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer in<br>vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 58,00 €  |                 |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der<br>zusätzlich<br>notwendigen GKV-<br>Leistung                              | Zusatzkosten pro<br>Patient pro Jahr in<br>Euro |
|---|--|--|---|
|   |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 16,04 €   |
|   |  | GOP 32781<br>Nachweis von HBs-<br>Antigen  | 5,50 €  |
|   |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 5,90 €  |
|   |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 5,50 €  |
|   |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 89,50 €   |
|   | <b>Summe Etanercept</b>  |  | <b>180,44 €</b>                                 |
|   | Golimumab  | Teilpopulationen B/C   |   |
|   |  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer in<br>vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 58,00 €   |
|   |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 16,04 €   |
|   |  | GOP 32781<br>Nachweis von HBs-<br>Antigen  | 5,50 €  |
|   |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 5,90 €  |
|   |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 5,50 €  |
|   |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 89,50 €   |
|   | <b>Summe Golimumab</b>   |  | <b>180,44 €</b>                                 |
| IL-6-<br>Rezeptor-<br>Antagonisten  | Sarilumab  | Teilpopulationen B/C   |   |
|   |  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer in<br>vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 58,00 €   |
|   |  | GOP 34241  | 16,04 €   |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der<br>zusätzlich<br>notwendigen GKV-<br>Leistung                              | Zusatzkosten pro<br>Patient pro Jahr in<br>Euro |
|---|--|--|---|
|   |  | Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane  |   |
|   | <b>Summe Sarilumab</b>   |  | <b>74,04 €</b>                                  |
|   | Tocilizumab  | Teilpopulationen B/C   |   |
|   |  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer in<br>vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 58,00 €   |
|   |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 16,04 €   |
|   | <b>Summe Tocilizumab</b>   |  | <b>74,04 €</b>                                  |
| T-Zell-<br>Modulator  | Abatacept  | Teilpopulationen B/C   |   |
|   |  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer in<br>vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 58,00 €   |
|   |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 16,04 €   |
|   |  | GOP 32781<br>Nachweis von HBs-<br>Antigen  | 5,50 €  |
|   |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper  | 5,90 €  |
|   |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper  | 5,50 €  |
|   |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ  | 89,50 €   |
|   | <b>Summe Abatacept</b>   |  | <b>180,44 €</b>                                 |
| Anti-CD20-<br>Antikörper  | Rituximab  | Teilpopulationen C   |   |
|   |  | GOP 32670<br>Quantitative<br>Bestimmung einer in<br>vitro Interferon-<br>gamma Freisetzung | 58,00 €   |
|   |  | GOP 34241<br>Röntgenübersichts-<br>aufnahme der<br>Brustorgane                             | 16,04 €   |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe <sup>a</sup> | Bezeichnung der<br>zusätzlich<br>notwendigen GKV-<br>Leistung | Zusatzkosten pro<br>Patient pro Jahr in<br>Euro |
|---|--|---|---|
|   |  | GOP 32781<br>Nachweis von HBs-<br>Antigen                     | 5,50 €  |
|   |  | GOP 32614<br>HBc-Antikörper                                   | 5,90 €  |
|   |  | GOP 32617<br>HBs-Antikörper                                   | 5,50 €  |
|   |  | GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-<br>DNA, quantitativ           | 89,50 €   |
|   |  | Prämedikation:<br>Paracetamol                                 | 0,42-1,68 €                                     |
|   |  | Prämedikation:<br>Diphenhydramin                              | 0,32-1,92 €                                     |
|   |  | Prämedikation:<br>Methylprednisolon                           | 20,68-41,36 €                                   |
|   | <b>Summe Rituximab</b>   |   | <b>204,86-225,40 €</b>                          |

a: Populationsdefinitionen

**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.

**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.

Abkürzungen: bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-core; HBs: Hepatitis-B-surface; HBs-Antigen: HBV-Oberflächenantigen; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; TNF: Tumornekrosefaktor; tsDMARD: Zielgerichtetes synthetisches DMARD

### Sonstige GKV-Leistungen

Wie bereits zu Beginn des Abschnittes 3.3 erwähnt, treffen der GKV-Spitzenverband und der DAV Vereinbarungen über die Preisbildung für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln und Stoffen. Gemäß der sogenannten Hilfstaxe ist der Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung im Falle der intravenösen Anwendung von Rituximab zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abrechnungsfähig. Eine Abrechnung pro applikationsfertiger Einheit in Höhe von maximal 71,00 € ist dabei möglich [23]. Wie bereits in den allgemeinen Vorbemerkungen in Abschnitt 3.3 beschrieben, gehen diese Kosten nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit ein.

Tabelle 3-17: Sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe

| Sonstige GKV-Leistungen                           |                    |                |                             |                             |
|---|--------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Bezeichnung der Therapie                          | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Tag | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
| Rituximab   | max. 71,00 €       | 1              | 2-4                         | 142-284 €                   |
| Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung |                    |                |                             |                             |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)    |            | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>                       | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|------------|--|--|---|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |            |  |  |   |  |  |
| <b>tsDMARD</b>  |            |  |  |   |  |  |
| JAK-Inhibitor   | Filgotinib | Teilpopulationen A/B/C   | 14.660,74 €                                  | 180,44 €  | Keine  | 14.841,18 €                              |
| <b>Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie</b> |            |  |  |   |  |  |
| <b>csDMARD</b>  |            |  |  |   |  |  |
| Methotrexat   |            | Teilpopulation A<br>Monotherapie oder Kombinationspartner<br>Teilpopulationen B/C: | 50,33-125,41 €                               | Keine   | Keine  | 50,33-125,41 €                           |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichs-therapie) |                        | Bezeichnung<br>der<br>Population<br>bzw.<br>Patienten-<br>gruppe <sup>a</sup> | Arznei-<br>mittel-<br>kosten pro<br>Patient pro<br>Jahr in € | Kosten für<br>zusätzlich<br>notwendige<br>GKV-<br>Leistungen<br>pro Patient<br>pro Jahr in<br>€ | Kosten für<br>sonstige<br>GKV-<br>Leis-<br>tungen<br>(gemäß<br>Hilfntaxe)<br>pro<br>Patient<br>pro Jahr<br>in € | Jahres-<br>therapie-<br>kosten pro<br>Patient in<br>Euro |
|--|------------------------|---|--|---|---|--|
|  |                        | Kombinations<br>partner   |  |   |   |  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |                        |   |  |   |   |  |
| <b>csDMARD</b>   |                        |   |  |   |   |  |
| Chloroquinphosphat   |                        | Teilpopulation<br>A   | 96,60 €  | Keine   | Keine   | 96,60 €  |
| Hydroxychloroquinsulfat  |                        | Teilpopulation<br>A   | 176,30 €   | Keine   | Keine   | 176,30 €   |
| Leflunomid   |                        | Teilpopulation<br>A   | 584,88-<br>913,27 €  | Keine   | Keine   | 584,88-<br>913,27 €                                      |
| Sulfasalazin   |                        | Teilpopulation<br>A   | 335,69-<br>503,19 €  | Keine   | Keine   | 335,69-<br>503,19 €                                      |
| <b>tsDMARD</b>   |                        |   |  |   |   |  |
| JAK-<br>Inhibitoren  | Baricitinib            | Teilpopulatio-<br>nen B/C   | 13.928,54 €  | 180,44 €  | Keine   | 14.108,98 €  |
|  | Tofacitinib            | Teilpopulation<br>en B/C  | 12.137,15 €  | 180,44 €  | Keine   | 12.317,59 €  |
| <b>bDMARD</b>  |                        |   |  |   |   |  |
| TNF-<br>Antagonis-<br>ten  | Adalimumab             | Teilpopulation<br>en B/C  | 11.151,22-<br>22.328,20 €                                    | 180,44 €  | Keine   | 11.331,66-<br>22.508,64 €                                |
|  | Certolizumab-<br>Pegol | Teilpopulation<br>en B/C  | 19.190,21 €  | 180,44 €  | Keine   | 19.370,65 €  |
|  | Etanercept             | Teilpopulation<br>en B/C  | 16.377,88 €  | 180,44 €  | Keine   | 16.558,32 €  |
|  | Golimumab              | Teilpopulation<br>en B/C  | 20.414,24 €  | 180,44 €  | Keine   | 20.594,68 €  |
| IL-6-<br>Rezeptor-<br>Antagonist<br>en   | Sarilumab              | Teilpopulation<br>en B/C  | 16.759,57 €  | 74,04 €   | Keine   | 16.833,61 €  |
|  | Tocilizumab            | Teilpopulation<br>en B/C  | 21.477,88 €  | 74,04 €   | Keine   | 21.551,92 €  |
| T-Zell-<br>Modulator   | Abatacept              | Teilpopulation<br>en B/C  | 18.374,61 €  | 180,44 €  | Keine   | 18.555,05 €  |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichs-therapie)   |           | Bezeichnung<br>der<br>Population<br>bzw.<br>Patienten-<br>gruppe <sup>a</sup> | Arznei-<br>mittel-<br>kosten pro<br>Patient pro<br>Jahr in € | Kosten für<br>zusätzlich<br>notwendige<br>GKV-<br>Leistungen<br>pro Patient<br>pro Jahr in<br>€ | Kosten für<br>sonstige<br>GKV-<br>Leis-<br>tungen<br>(gemäß<br>Hilfstaxe)<br>pro<br>Patient<br>pro Jahr<br>in € | Jahres-<br>therapie-<br>kosten pro<br>Patient in<br>Euro |
|--|-----------|---|--|---|---|--|
| Anti-<br>CD20-<br>Antikörper   | Rituximab | Teilpopulation<br>C   | 6.529,12-<br>13.058,24 €                                     | 204,86-<br>225,40 €   | (142,00-<br>284,00 €) <sup>b</sup>  | 6.733,98-<br>13.283,64 €                                 |
| <p>a: Populationsdefinitionen</p> <p><b>Teilpopulation A:</b><br/>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><b>Teilpopulation B:</b><br/>Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist.</p> <p><b>Teilpopulation C:</b><br/>Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD und/oder tsDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>b: Hilfstaxe wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt (siehe allgemeine Vorbemerkungen).</p> <p>Abkürzungen: bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD;<br/>DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IL: Interleukin;<br/>JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; TNF: Tumornekrosefaktor; tsDMARD: Zielgerichtetes synthetisches DMARD</p> |           |   |  |   |   |  |

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Zahl der GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß Abschnitt 3.2.4 auf 107.341 – 257.619 geschätzt. Das Marktumfeld in der rheumatoiden Arthritis ist vielfältig und dynamisch. Daher ist eine Schätzung der Versorgungsanteile für Filgotinib in den nächsten fünf Jahren nicht möglich.

Der derzeitige Behandlungsalgorithmus sieht für die Patienten zunächst eine Behandlung mit MTX vor. Bei Kontraindikationen gegen MTX soll ein anderes csDMARD eingesetzt werden

[24, 25]. MTX ist auch in allen weiteren Therapielinien als Kombinationspartner mit weiteren cs/b/tsDMARD empfohlen.

Bei Nichterreichen des Therapieziels (Remission bzw. niedrige Krankheitsaktivität) mit der initialen Therapie oder bei Unverträglichkeit soll die Therapie eskaliert werden. Bei Fehlen von ungünstigen Prognosefaktoren<sup>3</sup> (Teilpopulation A) wird eine Kombinationstherapie aus csDMARD empfohlen. Daher ist nicht davon auszugehen, dass in dieser Population bDMARD oder tsDMARD eingesetzt werden.

Liegen ungünstige Prognosefaktoren vor, ist nach unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf die initiale Therapie eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD oder tsDMARD angezeigt (Teilpopulation B). Diese Therapie soll – wenn möglich – in Kombination mit MTX erfolgen. Erreichen die Patienten auch mit dieser Therapie ihr Therapieziel nicht oder nach zunächst erfolgreicher Therapie nicht mehr (Teilpopulation C), soll auf ein anderes bDMARD oder tsDMARD – ebenfalls bevorzugt in Kombination mit MTX – gewechselt werden.

Den Patienten in den Teilpopulationen B und C stehen mit den bDMARD verschiedene Wirkmechanismen (TNF-Antagonisten, IL-1- und IL-6-Rezeptor-Antagonisten, B- und T-Zell-Modulatoren) zur Verfügung, die teilweise seit vielen Jahren etabliert sind. Erst in den letzten Jahren kamen vor allem tsDMARD (JAK-Inhibitoren) als weitere Therapieoption hinzu. Eine Einschätzung zu den Versorgungsanteilen mit Filgotinib ist daher zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

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

Eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile ist mangels belastbarer Daten nicht möglich. Daher kann auch der Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht abgeschätzt werden. Aufgrund der vielfältigen Therapiemöglichkeiten ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl der mit Filgotinib behandelten Patienten wesentlich kleiner als die angegebene Zielpopulation ist.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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*

---

<sup>3</sup> Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern
- Hohe Krankheitsaktivität
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

*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 Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch sämtlicher Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [4-19]. Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 01.08.2020). Die Angaben zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V. Festbeträge wurden der Festbetragsarzneimittelliste nach § 35 SGB V des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) mit Stand vom 01.08.2020 entnommen [20]. Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen stammen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der KBV (Fassung vom 01.07.2020). Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 setzen sich aus den Angaben der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 zusammen. Die Berechnungen können in einem zugehörigen Excel-Dokument nachvollzogen werden [21].

### **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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21\\_AM-RL-XII\\_Baricitinib\\_D-279\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.05.2020]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. 2018. Verfügbar unter:

- [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15\\_AM-RL-XII\\_Sarilumab\\_D-299\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf). [Zugriff am: 10.08.2020]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib-erneute-NB\\_D-357\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.05.2020]
  4. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung, vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: April 2020.
  5. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2019.
  6. Sanofi-Aventis groupe. Fachinformation Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: August 2017.
  7. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Resochin® Tabletten 250 mg Resochin® junior Tabletten 81 mg. Stand: Juli 2019.
  8. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Jyseleca® 100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: September. 2020.
  9. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten. Stand: Mai 2018.
  10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Quensyl®. Stand: April 2019.
  11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Arava® 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: April 2018.
  12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Pleon® RA. Stand: Januar 2019.
  13. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2019.
  14. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
  15. AbbVie Deutschland GmbH. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November. 2019
  16. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März 2020.
  17. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 50 mg Fertigspritze. Stand: März 2019.
  18. Roche Registration GmbH. Fachinformation RoActemra® Fertigspritze. Stand: Januar 2020.
  19. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation ORENCIA® Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: April 2019.
  20. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentaion und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 01.08.2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/festbetrage/2020/festbetrage-20200801.pdf>. [Zugriff am: 03.08.2020]
  21. Gilead Sciences GmbH. Filgotinib: Darstellung der Kostenberechnung für Modul 3. 2020.
  22. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs. Stand: 01. Juli 2020. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 03.08.2020]

23. GKV Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März 2020. 2020. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM\\_20200301\\_Gesamtversion\\_Anlage\\_3\\_idF\\_der\\_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf). [Zugriff am: 05.08.2020]
24. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol. 2018;77(Suppl 2):35-53.
25. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 sind der Fachinformation zu Jyseleca<sup>®</sup> entnommen [1].

#### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

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

#### ***Dosierung***

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

#### ***Laborüberwachung und Dosisanpassung oder -unterbrechung***

Richtlinien für die Laborüberwachung und Dosisanpassung oder -unterbrechung sind in Tabelle 3-19 (Tabelle 1 der Fachinformation) dargestellt. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabelle 3-19: Tabelle 1 der Fachinformation – Überwachung der Laborparameter

| Laborparameter                  | Maßnahme   | Überwachung   |
|---------------------------------|--|---|
| Absolute Neutrophilenzahl (ANC) | Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn die ANC $<1 \times 10^9$ Zellen/l ist. Die Behandlung kann erneut aufgenommen werden, sobald die ANC diesen Wert wieder übersteigt   | Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Routineuntersuchung des Patienten  |
| Absolute Lymphozytenzahl (ALC)  | Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn die ALC $<0,5 \times 10^9$ Zellen/l ist. Die Behandlung kann erneut aufgenommen werden, sobald die ALC diesen Wert wieder übersteigt |   |
| Hämoglobin (Hb)                 | Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn der Hb-Wert $<8$ g/dl ist. Die Behandlung kann erneut aufgenommen werden, sobald der Hb-Wert wieder über diesem Wert liegt.          |   |
| Lipid-Parameter                 | Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden   | 12 Wochen nach Beginn der Behandlung und danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie |

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren wird eine Anfangsdosis von 100 mg einmal täglich empfohlen, da die klinische Erfahrung begrenzt ist.

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl]  $\geq 60$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis  $<60$  ml/min) wird eine Dosis von 100 mg Filgotinib einmal täglich empfohlen. Filgotinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (CrCl  $<15$  ml/min) nicht untersucht. Daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Filgotinib wurde bei Patienten mit schwerer

Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgotinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Jyseleca kann mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es wurde nicht untersucht, ob die Tabletten geteilt, zerkleinert oder zerkaut werden dürfen, und es wird empfohlen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken.

#### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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).

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

##### ***Immunsuppressiva***

Die gemeinsame Anwendung von Filgotinib mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, biologischen DMARDs oder anderen Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) wird nicht empfohlen, da das Risiko einer zusätzlichen Immunsuppression nicht ausgeschlossen werden kann.

##### ***Infektionen***

Bei Patienten, die Filgotinib erhielten, wurden Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, berichtet. Die am häufigsten auftretende schwerwiegende Infektion, die bei Gabe von Filgotinib berichtet wurde, war Lungenentzündung (Pneumonie) (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zu den opportunistischen Infektionen, die bei Gabe von Filgotinib berichtet wurden, zählen TB, ösophageale Candidiasis und Kryptokokkose.

Risiken und Nutzen einer Therapie sollten vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib bei folgenden Patienten abgewogen werden:

- Patienten mit chronischer oder rezidivierender Infektion
- Patienten mit Exposition gegenüber TB

- Patienten mit einer Anamnese einer schweren oder einer opportunistischen Infektion
- Patienten, die in Regionen mit endemischer TB oder endemischen Mykosen gelebt oder diese bereist haben; oder
- Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sein können.

Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Filgotinib engmaschig hinsichtlich der Entwicklung von Anzeichen und Symptomen von Infektionen überwacht werden. Wenn sich während der Behandlung mit Filgotinib eine Infektion entwickelt, ist der Patient engmaschig zu überwachen, und die Behandlung mit Filgotinib sollte vorübergehend unterbrochen werden, wenn der Patient auf eine antimikrobielle Standardtherapie nicht anspricht. Die Behandlung mit Filgotinib kann wieder aufgenommen werden, sobald die Infektion unter Kontrolle ist.

Da schwere Infektionen häufiger bei älteren Personen ab 75 Jahren auftreten, ist bei der Behandlung dieser Population Vorsicht geboten.

### ***Tuberkulose***

Vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib sollten Patienten auf TB untersucht werden. Filgotinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei Patienten mit latenter TB ist vor der Gabe von Filgotinib eine antimykobakterielle Standardtherapie einzuleiten.

Patienten sollten auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen von TB untersucht werden, einschließlich Patienten, deren Testergebnis auf eine latente TB-Infektion vor Beginn der Behandlung negativ war.

### ***Virusreaktivierung***

In klinischen Studien wurden Virusreaktivierungen, einschließlich Fällen der Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster), berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn ein Patient Herpes zoster entwickelt, sollte die Behandlung mit Filgotinib vorübergehend unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn und während der Behandlung mit Filgotinib sollten eine Untersuchung auf virale Hepatitis und die Überwachung auf eine Reaktivierung gemäß klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Patienten, die sowohl auf Hepatitis-C-Antikörper als auch Hepatitis-C-Virus-RNA positiv getestet wurden, waren von klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit positivem Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Hepatitis-B-Virus-DNA, waren von klinischen Studien ausgeschlossen.

### ***Maligne Erkrankungen***

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Die klinischen Daten sind unzureichend, um ein potenzielles Auftreten maligner Erkrankungen nach Exposition mit Filgotinib zu beurteilen. Langzeitevaluierungen zur Sicherheit laufen noch.

Maligne Erkrankungen wurden in klinischen Studien mit Filgotinib beobachtet. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist vor Beginn einer Behandlung mit Filgotinib bei Patienten mit bekannter maligner Erkrankung, bei der es sich nicht um einen erfolgreich behandelten nicht-melanozytären Hauttumor (non-melanoma skin cancer, NMSC) handelt, oder bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln und bei denen eine Fortsetzung der Behandlung mit Filgotinib erwogen wird, vorzunehmen.

#### *Nicht-melanozytärer Hauttumor*

Bei Patienten, die mit Filgotinib behandelt wurden, wurden Fälle von NMSCs berichtet. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hautkrebs wird eine regelmäßige Hautuntersuchung empfohlen.

#### **Fertilität**

In tierexperimentellen Studien wurden eine verringerte Fertilität, eine eingeschränkte Spermatogenese und histopathologische Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die potenzielle Wirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser potentiellen Wirkungen ist nicht bekannt. Das potentielle Risiko einer verringerten Fertilität oder Infertilität sollte vor Behandlungsbeginn mit männlichen Patienten besprochen werden.

#### **Hämatologische Anomalien**

ANC  $<1 \times 10^9$  Zellen/l (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) und ALC  $<0,5 \times 10^9$  Zellen/l wurden in klinischen Studien bei  $\leq 1\%$  der Patienten berichtet. Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine ANC  $<1 \times 10^9$  Zellen/l, ALC  $<0,5 \times 10^9$  Zellen/l oder Hämoglobin  $<8$  g/dl festgestellt wurde, sollte eine Therapie nicht eingeleitet oder sollte diese vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### **Impfungen**

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen während der Behandlung oder unmittelbar vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib wird nicht empfohlen. Es wird empfohlen, den Impfstatus vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen zu überprüfen und aufzufrischen.

#### **Lipide**

Die Behandlung mit Filgotinib war dosisabhängig mit Erhöhungen der Lipid-Parameter, einschließlich der Gesamtcholesterin- und High-Density-Lipoprotein-Spiegel (HDL-Spiegel) verbunden, während die Low-Density-Lipoprotein-Spiegel (LDL-Spiegel) leicht erhöht waren (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die LDL-Cholesterinwerte gingen bei der Mehrheit der Patienten, die unter Filgotinib mit einer Statin-Therapie begonnen hatten, wieder auf das Niveau vor Beginn der Behandlung zurück. Die Auswirkung dieser Erhöhungen der Lipidwerte auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht (zur Überwachung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***Kardiovaskuläres Risiko***

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Risikofaktoren der Patienten (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) sollten als Teil ihrer Routinebehandlung unter Kontrolle gehalten werden.

***Venöse Thromboembolie***

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Filgotinib, erhielten, wurden Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) berichtet. JAK-Inhibitoren sollten bei Patienten mit Risikofaktoren für TVT/LE, wie höheres Alter, Adipositas oder TVT/LE in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen, sowie bei Patienten mit längerer Immobilisierung, mit Vorsicht angewendet werden. Wenn klinische Symptome einer TVT/LE auftreten, sollte die Behandlung mit Filgotinib beendet, die Patienten sollten unverzüglich untersucht und entsprechend behandelt werden.

***Lactosegehalt***

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

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)*****Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Filgotinib***

Filgotinib wird hauptsächlich durch Carboxylesterase 2 (CES2) metabolisiert, welche in vitro durch Arzneimittel wie Fenofibrat, Carvedilol, Diltiazem oder Simvastatin gehemmt werden kann. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

***Auswirkungen von Filgotinib auf andere Arzneimittel***

Filgotinib ist kein klinisch relevanter Inhibitor oder Induktor der meisten Enzyme oder Transporter, die häufig an Wechselwirkungen beteiligt sind, wie z. B. Cytochrom-P450-Enzyme (CYP-Enzyme) und UDP-Glucuronyltransferasen (UGT).

In-vitro-Studien sind bezüglich einer potenziellen Induktion von CYP2B6 oder CYP1A2 durch Filgotinib nicht eindeutig. Eine *In-vivo*-Induktion kann nicht ausgeschlossen werden.

In-vitro-Studien sind bezüglich einer potenziellen Inhibition von P-gp oder BCRP durch den primären Metaboliten von Filgotinib, GS-829845, nicht eindeutig. Eine *In-vivo*-Inhibition dieser Transporter kann nicht ausgeschlossen werden, und bei einer gemeinsamen Anwendung von Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Digoxin) mit Filgotinib ist Vorsicht geboten.

In-vitro-Studien lassen darauf schließen, dass Filgotinib und sein primärer Metabolit GS-829845 Inhibitoren von OATP1B1 und OATP1B3 sind. Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen mit OATP1B1- und OATP1B3-Substraten durchgeführt. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine gemeinsame Anwendung von Filgotinib mit OATP1B1- oder OATP1B3-Substraten möglicherweise die

Exposition gegenüber diesen erhöht und damit das Risiko unerwünschter Ereignisse. Die gleichzeitige Anwendung mit empfindlichen OATP1B1- oder OATP1B3-Substraten (z. B. Valsartan, Statine) wird daher nicht empfohlen.

In einer klinischen pharmakologischen Studie wurde keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik des kombinierten Verhütungsmittels Ethinylestradiol und Levonorgestrel bei gleichzeitiger Anwendung mit Filgotinib festgestellt; eine Dosisanpassung von oralen Verhütungsmitteln ist daher nicht erforderlich.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

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

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und nach Beendigung der Behandlung mit Filgotinib für mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Filgotinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Basierend auf tierexperimentellen Studien kann sich Filgotinib schädlich auf die Gesundheit des Fetus auswirken und ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

#### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Filgotinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Jyseleca nicht während der Stillzeit angewendet werden.

#### ***Fertilität***

In tierexperimentellen Studien wurden eine verringerte Fertilität, eine eingeschränkte Spermatogenese und histopathologische Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die mögliche Auswirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser möglichen Auswirkungen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die weibliche Fertilität.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Filgotinib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch darüber

informiert werden, dass während der Behandlung mit Jyseleca über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### **Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Filgotinib wurde in klinischen Studien nach einer Einzeldosis oder einmal täglichen Gabe von bis zu 450 mg ohne dosislimitierende Toxizität angewendet. Unerwünschte Ereignisse waren vergleichbar mit denen bei niedrigeren Dosierungen und es wurden keine spezifischen Toxizitäten identifiziert. Pharmakokinetische Daten für eine Einzeldosis von 100 mg Filgotinib an gesunden Probanden zeigen, dass ungefähr 50% der angewendeten Dosis innerhalb von 24 Stunden und 90% der Dosis innerhalb von 72 Stunden eliminiert werden. Es wird empfohlen, Patienten im Falle einer Überdosierung auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung einer Überdosierung mit Filgotinib besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen wie der Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Es ist nicht bekannt, ob Filgotinib mithilfe einer Dialyse entfernt werden kann.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (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.*

Gemäß Annex I Ib des EPAR gelten für Jyseleca® folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch:

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

*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.*

Ein Annex IV zum EPAR von Jyseleca<sup>®</sup> liegt nicht vor. Der Annex IId enthält folgende Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels.

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Jyseleca in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Ziel des Programms ist die Sensibilisierung der Angehörigen von Gesundheitsberufen und der Patienten für die Risiken schwerer und opportunistischer Infektionen, fötaler Missbildungen (Risiko bei Schwangerschaft), möglicher Auswirkungen auf die männliche Fertilität, venöser Thromboembolien (VTEs) und schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) sowie das Management dieser Risiken.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Jyseleca in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Pflegepersonal, die Jyseleca voraussichtlich verordnen, abgeben oder anwenden werden, das folgende Schulungspaket erhalten:

**Das Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe** muss Folgendes enthalten:

- Fachinformation
- Informationsbroschüre für Angehörige der Gesundheitsberufe
- Patientenpass

**Die Informationsbroschüre für Angehörige der Gesundheitsberufe** muss die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:

- Allgemeine Einleitung, dass die Informationsbroschüre für Angehörige der Gesundheitsberufe wichtige Informationen enthält, die das Patientengespräch bei der Verordnung von Filgotinib unterstützen. Die Broschüre informiert zudem über die Maßnahmen, die ergriffen werden können, um das Risiko eines Patienten bezüglich der wesentlichen Sicherheitsaspekte von Filgotinib zu verringern.
- Anweisung an die Angehörigen der Gesundheitsberufe, die Patienten über die Wichtigkeit des Patientenpasses aufzuklären
- Risiko schwerwiegender und opportunistischer Infektionen einschließlich Tuberkulose (TB) und Herpes zoster
  - Informationen zum Infektionsrisiko während der Filgotinib-Behandlung
  - Angaben zum Management des Infektionsrisikos mit vorgeschlagenen klinischen Maßnahmen, d. h. welche Gegenanzeigen vor Beginn der Behandlung mit Filgotinib berücksichtigt werden sollten, Durchführung von Screenings auf TB, Herpes zoster, virale Hepatitis und zu ergreifende Maßnahmen im Falle einer Infektion
  - Informationen zur Vermeidung von Lebendimpfstoffen direkt vor oder während der Filgotinib-Behandlung
  - Informationen zu geeigneten Anweisungen für Patienten, sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn sie Anzeichen oder Symptome entwickeln, die auf eine Infektion hindeuten
- Risiko für Embryoletalität und Teratogenität
  - Informationen zum Teratogenitätsrisiko während der Filgotinib-Behandlung
  - Einzelheiten zu Maßnahmen, die notwendig sind, um das Expositionsrisiko während der Schwangerschaft für Frauen im gebärfähigen Alter zu minimieren: Filgotinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Behandlung und für mindestens eine (1) Woche nach Absetzen der Filgotinib-Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, Patientinnen müssen aufgefordert werden, unverzüglich ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn sie vermuten, schwanger zu sein oder die Schwangerschaft bestätigt wurde; Angehörige von Gesundheitsberufen sollten aktiv mit den Patientinnen alle derzeitigen oder zukünftigen Schwangerschaftspläne besprechen

- Anweisung für stillende Patientinnen oder Patientinnen, die planen zu stillen, dass sie Filgotinib nicht anwenden dürfen
- Risiko für eine beeinträchtigte Spermatogenese, die zu einer möglichen Minderung der männlichen Fertilität führt
  - Informationen zum potentiellen Risiko einer eingeschränkten Spermatogenese während der Filgotinib-Behandlung, basierend auf verfügbaren Daten
  - Anweisungen zum Besprechen der Zeugungspläne männlicher Patienten mit dem Hinweis der potentiellen Verringerung der Spermienanzahl während der Filgotinib-Behandlung und möglicher Auswirkungen auf die Fertilität
- Risiko für venöse Thrombembolie (VTE)
  - Anweisungen zur Anwendung von Filgotinib bei Patienten mit Risikofaktoren für VTE
  - Informationen zum VTE-Risiko während der Filgotinib-Behandlung
  - Einzelheiten zum Management von VTE-Risiken mit Vorschlägen für klinische Maßnahmen, d. h. Absetzen der Filgotinib-Behandlung im Falle des Auftretens klinischer VTE-Symptome, regelmäßige Überprüfung der VTE-Risiken der Patienten
- Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE)
  - Anweisungen zur Anwendung von Filgotinib bei Patienten mit Risikofaktoren für MACE
  - Informationen zum MACE-Risiko während der Filgotinib-Behandlung
  - Informationen zum Risiko eines Anstiegs der Lipidwerte einschließlich dosisabhängiger Erhöhungen des Gesamtcholesterin und des High-Density-Lipoprotein-Spiegels
  - Verordnung des Arzneimittels bei sehr alten Patienten (ab 75 Jahren)
  - Informationen zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 75 Jahren mit Filgotinib
- Anweisung zur Filgotinib-Dosis, die bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren anzuwenden ist
- Anweisungen für den Zugriff auf digitale Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Anweisungen zur Meldung von unerwünschten Ereignissen

**Das Informationspaket für Patienten** soll Folgendes enthalten:

- Packungsbeilage
- Patientenpass

Im **Patientenpass** müssen folgende zentralen Elemente enthalten sein:

- Kontaktdaten des Filgotinib verordnenden Arztes
- Hinweis, dass der Patient den Patientenpass stets bei sich tragen und Angehörigen von Gesundheitsberufen, die an seiner Behandlung beteiligt sind, (d. h. andere Ärzte als der Filgotinib verordnende Arzt, Mitarbeiter in der Notaufnahme usw.) zeigen muss
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, die dem Patienten bekannt sein sollten, sodass der Patient ärztliche Hilfe einholen kann
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome schwerwiegender und opportunistischer Infektionen, einschließlich Herpes zoster, die dem Patienten bekannt sein sollten, sodass der Patient ärztliche Hilfe einholen kann
  - Information für Patienten und ihre Ärzte über das Risiko einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während der Filgotinib-Behandlung
- Informationen zu Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit
  - Eindeutige Anweisung, dass Filgotinib nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden darf
  - Anweisung für Patientinnen, während und für mindestens 1 Woche nach dem Absetzen der Behandlung mit Filgotinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden
  - Hinweis, dass Filgotinib nicht während der Stillzeit angewendet werden darf
  - Informationen zu den möglichen Auswirkungen auf die männliche Fertilität
- Informationen zur Überwachung des Cholesterinspiegels während der Behandlung.

*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.

Der Risk-Management-Plan (RMP) zu Filgotinib enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Filgotinib identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Pharmakovigilanztätigkeiten auf [2].

Tabelle 3-20: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

|  |   |
|--|---|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b> | Schwerwiegende und opportunistische Infektionen   |
|  | Herpes Zoster   |
| <b>Wichtige potenzielle Risiken</b>    | Embryoletalität und Teratogenität   |
|  | Beeinträchtigte Spermatogenese, die zu einer möglichen Minderung der männlichen Fertilität führt      |
|  | Maligne Erkrankung  |
|  | Venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie)  |
|  | Gastrointestinale Perforation   |
|  | Nicht-melanozytärer Hauttumor   |
|  | Schwere kardiovaskuläre Ereignisse  |
|  | Hyperlipidämie  |
|  | Varizella zoster  |
| <b>Fehlende Informationen</b>          | Anwendung bei Patienten mit Nachweis einer unbehandelten chronischen Infektion mit Hepatitis B oder C |
|  | Einfluss auf die Wirksamkeit einer Impfung  |
|  | Anwendung bei sehr alten Patienten (>75 Jahre)  |

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

| <b>Sicherheitsbedenken</b>                      | <b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>  |
|---|---|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b>          |   |
| Schwerwiegende und opportunistische Infektionen | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.8</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul> Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügt, verordnet wird.</li> </ul> |

| <b>Sicherheitsbedenken</b>   | <b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>   |
|--|--|
| Herpes Zoster  | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.4, 4.8</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul> Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügt, verordnet wird.</li> </ul>      |
| <b>Wichtige potenzielle Risiken</b>  |  |
| Embryoletalität und Teratogenität  | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.3, 4.6, 5.3</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul> Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügt, verordnet wird.</li> </ul> |
| Beeinträchtigte Spermatogenese, die zu einer möglichen Minderung der männlichen Fertilität führt | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.4, 4.6, 5.3</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul> Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügt, verordnet wird.</li> </ul> |
| Maligne Erkrankung   | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.4</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul> Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügt, verordnet wird.</li> </ul>           |
| Venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie)                                   | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.4</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul> Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügt, verordnet wird.</li> </ul>           |
| Gastrointestinale Perforation  | Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebogen zur Erfassung spezifischer Nebenwirkungen</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügt, verordnet wird.</li> </ul>  |

| <b>Sicherheitsbedenken</b>  | <b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>   |
|---|--|
| Nicht-melanozytärer Hauttumor   | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.4</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul> Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügt, verordnet wird.</li> </ul>           |
| Schwere kardiovaskuläre Ereignisse  | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.4</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul> Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügt, verordnet wird.</li> </ul>           |
| Hyperlipidämie  | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul> Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügt, verordnet wird.</li> </ul> |
| Varizella zoster  | Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügt, verordnet wird.</li> </ul>  |
| <b>Fehlende Informationen</b>   |  |
| Anwendung bei Patienten mit Nachweis einer unbehandelten chronischen Infektion mit Hepatitis B oder C | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.4</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul>   |
| Einfluss auf die Wirksamkeit einer Impfung  | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.4</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul>   |
| Anwendung bei sehr alten Patienten (>75 Jahre)  | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8</li> </ul>   |

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend

### 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 Fachinformation, dem EPAR und dem RMP zu Filgotinib entnommen.

### 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. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Jyseleca® 100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: September. 2020.
2. Gilead Sciences Ireland UC. EU Risk Management Plan for Jyseleca (filgotinib), Version 1.0. 2020.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung  | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)                         | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|--|--|--|
| 1   | Tuberkulose-Screening:<br>GOP 32670<br>Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung<br>GOP 34241<br>Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane | Vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib sollten Patienten auf TB untersucht werden. Filgotinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (Abschnitt 4.4 der Fachinformation, S. 2). | Ja   |

| Nr.  | Bezeichnung der ärztlichen Leistung   | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)  | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|--|---|---|--|
| 2  | Hepatitis-Screening:<br>GOP 32781<br>Nachweis von HBs-Antigen<br>GOP 32614<br>HBc-Antikörper<br>GOP 32617<br>HBs-Antikörper<br>GOP 32823<br>Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitative<br>GOP 32612<br>Hepatitis-A-Virus-Antikörper<br>GOP 32618<br>Hepatitis-C-Virus-Antikörper | Vor Beginn und während der Behandlung mit Filgotinib sollten eine Untersuchung auf virale Hepatitis und die Überwachung auf eine Reaktivierung gemäß klinischen Leitlinien durchgeführt werden (Abschnitt 4.4 der Fachinformation, S. 2).   | Ja   |
| 3  | Blutstatus:<br>GOP 32122<br>vollständiger Blutstatus  | Überwachung der Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Neutrophilenzahl (ANC)</li> <li>• Absolute Lymphozytenzahl (ALC)</li> <li>• Hämoglobin (Hb)</li> </ul> Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Routineuntersuchung des Patienten<br>(Abschnitt 4.2, Tabelle 1, S. 1) | Ja   |
| 4  | Blutfettwerte:<br>GOP 32060<br>Cholesterin gesamt<br>GOP 32061<br>HDL-Cholesterin<br>GOP 32062<br>LDL-Cholesterin   | Überwachung der Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipid-Parameter</li> </ul> 12 Wochen nach Beginn der Behandlung und danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie<br>(Abschnitt 4.2, Tabelle 1, S. 1)   | Ja   |
| Abkürzungen: ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-core; HBs-Antigen: Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; TB: Tuberkulose |   |   |  |

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

August 2020 [1]

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

2020/Q3

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Jyseleca® 100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: September. 2020.