

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ[®])

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Endpunkte in der Meta-Analyse	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.....	27

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Therapiealgorithmus der RA „ <i>Treat to Target</i> “	21

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ALC	<i>Absolute lymphocyte count</i>
ANC	<i>Absolute neutrophil count</i>
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bDMARD	<i>Biological DMARD</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (Ausschuss für Humanarzneimittel)
csDMARD	<i>Conventional synthetic DMARD</i>
CU	Colitis Ulcerosa
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMARD	<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>
ICD-10-GM-Code	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification-Code</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, angepasster Deutscher-Code)
LE	Lungenembolie
MCS	Psychischer Komponentenscore
MTX	Methotrexat
PatGA	Patient Global Assessment
PCS	Körperlicher Komponentenscore
PsA	Psoriasis-Arthritis
PT	<i>Preferred Term</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RA	Rheumatoide Arthritis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SIE	Schwerwiegende Infektionen
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor
tsDMARD	<i>Targeted synthetic DMARD</i>
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter von Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Linkstraße 10 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien	Linkstraße 10 10785 Berlin Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tofacitinib
Handelsname:	XELJANZ®
ATC-Code:	L04AA29 (selektive Immunsuppressiva)
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	34248
Pharmazentralnummer (PZN)	07211533 (5 mg Filmtabletten, 56 Stück, N2) 13577882 (5 mg Filmtabletten, 182 Stück, N3) 14155692 (10 mg Filmtabletten, 56 Stück, N2) 14155700 (10 mg Filmtabletten, 112 Stück, -) 14155717 (10 mg Filmtabletten, 182 Stück, N3) 14275309 (11 mg Retardtabletten, 28 Stück, N2) 14275290 (11 mg Retardtabletten, 91 Stück, N3) 17203339 (1 mg/ml Lösung zum Einnehmen, 250 ml, 1 Stück) ^a
ICD-10-GM-Code	M05 (Seropositive chronische Polyarthrit) M06 (Sonstige chronische Polyarthrit)
Alpha-ID	I6556; I6559; I6561; I68174; I79005; I6562; I12821; I9005; I12822; I9006; I12825; I9003; I9004; I73261; I110748; I12824; I12823; I12826
a: Die Lösung zum Einnehmen wird nur für die Indikation aktive polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und juvenile Psoriasis-Arthritis zugelassen werden und wird voraussichtlich im Jahr 2022 in Deutschland in Verkehr gebracht.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD, <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).“	22. März 2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).“	25. Juni 2018
„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).“	26. Juli 2018
„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.“	18. August 2021

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie.
	Teilpopulation B	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit.
	Teilpopulation C	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib 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.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs angezeigt ist.

Teilpopulation C: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

bDMARD = *Biological DMARD*; csDMARD = *Conventional synthetic DMARD*; DMARD = *Disease-modifying anti-rheumatic drug*; G-BA = *Gemeinsamer Bundesausschuss*; MTX = *Methotrexat*;
RA = *Rheumatoide Arthritis*; tsDMARD = *Targeted synthetic DMARD*

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

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2021-B-097) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) u. a. zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" fand am 01.06.2021 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 07.07.2021 übermittelt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Teilpopulation B der „bDMARD/tsDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist“ liegen zwei randomisierte kontrollierte klinische Studien vor (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY). In eine weitere Studie, die Studie ORAL SURVEILLANCE, wurden Patienten der Teilpopulation B mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor ≥ 50 Jahre eingeschlossen.

Für die Teilpopulationen A und C liegen keine bewertungsrelevanten Studien vor.

Bei der Studie ORAL STANDARD handelt es sich um eine doppelblinde, parallele, placebo- sowie aktivkontrollierte randomisierte Phase-III-Studie an erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die zuvor inadäquat auf MTX angesprochen haben.

Die Studie ORAL STRATEGY ist eine doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte randomisierte Phase-IIIB/IV-Studie an erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die zuvor inadäquat auf MTX angesprochen haben.

Für die beiden Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY wurde für die Nutzenbewertung eine Meta-Analyse durchgeführt.

Bei der Studie ORAL SURVEILLANCE handelt es sich um eine offene, parallele, aktivkontrollierte randomisierte Phase-IIIB/IV-Studie an erwachsenen Patienten ≥ 50 Jahren und mit kardiovaskulären Risikofaktoren sowie moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die zuvor inadäquat auf MTX angesprochen haben. Da die Studienpopulation der Studie ORAL SURVEILLANCE keiner der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen entspricht und zudem nur Patienten ≥ 50 Jahre mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor eingeschlossen wurden für die eine Behandlung mit Tofacitinib nicht empfohlen ist, wird diese Studie nur ergänzend dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt konnten in der Meta-Analyse der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY nur sehr wenige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX beobachtet werden (siehe Tabelle 1-7).

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Endpunkte in der Meta-Analyse

Endpunkt	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Patientenberichtete Symptomatik		
HAQ-DI - Verbesserung $\geq 0,22$ Punkte	RR: 0,99 [0,90; 1,08], p = 0,751	Zusatznutzen nicht belegt.
Schmerz VAS - Veränderung um 15 Punkte	RR: 1,02 [0,92; 1,12], p = 0,711	Zusatznutzen nicht belegt.
PatGA - Veränderung um 15 Punkte	RR: 1,04 [0,94; 1,15], p = 0,431	Zusatznutzen nicht belegt.
FACIT-F - Verbesserung ≥ 4 Punkte	RR: 1,02 [0,92; 1,13], p = 0,728	Zusatznutzen nicht belegt.
Gesundheitsbezogenen Lebensqualität		
SF-36 Körperlicher Komponentenscore (PCS) - Verbesserung ≥ 5 Punkte	RR: 1,04 [0,94; 1,15], p = 0,447	Zusatznutzen nicht belegt.
SF-36 Psychischer Komponentenscore (MCS) - Verbesserung ≥ 5 Punkte	RR: 1,08 [0,94; 1,25], p = 0,261	Zusatznutzen nicht belegt.
Erreichen des Therapieziels		
CDAI $\leq 2,8$ (Remission)	RR: 1,14 [0,88; 1,49], p = 0,324	Zusatznutzen nicht belegt.
SDAI $\leq 3,3$ (Remission)	RR: 1,05 [0,80; 1,38], p = 0,733	Zusatznutzen nicht belegt.
ACR/EULAR-Remission	RR: 1,11 [0,80; 1,52], p = 0,540	Zusatznutzen nicht belegt.
CDAI ≤ 10 (geringe Krankheitsaktivität)	RR: 1,02 [0,91; 1,15], p = 0,734	Zusatznutzen nicht belegt.
SDAI ≤ 11 (geringe Krankheitsaktivität)	RR: 1,01 [0,90; 1,14], p = 0,868	Zusatznutzen nicht belegt.
Anzahl der empfindlichen/druckschmerzhaften Gelenke ≤ 1	RR: 0,93 [0,79; 1,09], p = 0,379	Zusatznutzen nicht belegt.
Anzahl der geschwollener Gelenke ≤ 1	RR: 1,00 [0,89; 1,13], p = 0,990	Zusatznutzen nicht belegt.
UE aus RCT		
UE	RR: 0,96 [0,89; 1,04], p = 0,329	Zusatznutzen nicht belegt.
Schwere UE	RR: 1,24 [0,67; 2,29], p = 0,487	Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SUE		RR: 1,39 [0,96; 2,02], p = 0,085	Zusatznutzen nicht belegt.
UE, das zu einer Dosisreduktion oder Unterbrechung führte		RR: 1,20 [0,94; 1,53], p = 0,152	Zusatznutzen nicht belegt.
UE, das zum Therapieabbruch führte		RR: 0,86 [0,60; 1,23], p = 0,406	Zusatznutzen nicht belegt.
SIE		RR: 1,81 [0,95; 3,46], p = 0,070	Zusatznutzen nicht belegt.
Tod aus jeglicher Ursache		nicht anwendbar	Zusatznutzen nicht belegt.
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Alle UE	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt	RR: 0,68 [0,46; 1,01], p = 0,053	Zusatznutzen nicht belegt.
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Alle UE	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt	RR: 1,07 [0,69; 1,68], p = 0,760	Zusatznutzen nicht belegt.
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Alle UE	Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes: Gesamt	RR: 0,87 [0,60; 1,26], p = 0,452	Zusatznutzen nicht belegt.
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Alle UE	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt	RR: 1,17 [0,91; 1,51], p = 0,225	Zusatznutzen nicht belegt.
SOC: Erkrankungen des Nervensystems			
Alle UE	Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt	RR: 1,20 [0,82; 1,77], p = 0,350	Zusatznutzen nicht belegt.
	Kopfschmerzen	RR: 1,27 [0,71; 2,26], p = 0,419	
SOC: Gefäßerkrankungen			
Alle UE	Gefäßerkrankungen: Gesamt	RR: 1,27 [0,71; 2,26], p = 0,418	Zusatznutzen nicht belegt.
	Hypertonie	RR: 1,94 [0,94; 4,00], p = 0,072	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Alle UE	Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt	RR: 1,02 [0,87; 1,20], p = 0,791	Zusatznutzen nicht belegt.
	Bronchitis	RR: 1,39 [0,78; 2,48], p = 0,267	
	Harnwegsinfektion	RR: 0,79 [0,47; 1,32], p = 0,364	
	Infektion der oberen Atemwege	RR: 1,37 [0,93; 2,01], p = 0,115	
	Nasopharyngitis	RR: 1,08 [0,67; 1,72], p = 0,756	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Alle UE	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Gesamt	RR: 0,76 [0,56; 1,03], p = 0,079	Zusatznutzen nicht belegt.
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Alle UE	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt	RR: 0,91 [0,54; 1,53], p = 0,726	Zusatznutzen nicht belegt.
SOC: Untersuchungen			
Alle UE	Untersuchungen: Gesamt	RR: 1,22 [0,91; 1,63], p = 0,187	Zusatznutzen nicht belegt.
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Alle UE	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Gesamt	RR: 1,06 [0,70; 1,60], p = 0,770	Zusatznutzen nicht belegt.
ACR: American College of Rheumatology; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MCS: Psychischer Komponentenscore; PatGA: Patient Global Assessment; PCS: Körperlicher Komponentenscore; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial); SF-36: Short Form-36; SIE: schwerwiegende Infektionen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.			

Morbidität

Bei den Endpunkten aus der Kategorie Morbidität konnten in der Meta-Analyse der beiden Studien keine Effekte zwischen den Behandlungsgruppen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX beobachtet werden. Demzufolge liegt für die Endpunktkategorie Morbidität **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität traten keine statistisch signifikanten Effekte zwischen den Behandlungsgruppen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX auf. Daraus ergibt sich insgesamt **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse

Der Vergleich von Tofacitinib+MTX mit Adalimumab+MTX für die Gesamtraten der UE, der nicht schweren UE, der schweren UE, der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch oder zur Dosisreduktion führten, zeigt keinen signifikanten Unterschied. Daraus ergibt sich insgesamt **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Bei der Betrachtung nach SOC und PT ergaben sich nur wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte für Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Ergänzende Darstellung des Patientenkollektivs mit erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren

Im Patientenkollektiv mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor ≥ 50 Jahre konnten in den Endpunkten der Dimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nur sehr wenige signifikante Unterschiede zum Therapiestandard TNFi aufgezeigt werden. In der Gesamtschau bestätigen diese Ergebnisse die Evidenz aus den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sowie der vorgelegten Meta-Analyse.

In den Sicherheitsendpunkten zeigten sich Effekte zuungunsten einer Tofacitinib Behandlung, die sich aber nicht in der Lebensqualität der Patienten widerspiegeln. Es handelt sich dabei überwiegend um bereits bekannte Nebenwirkungen von Tofacitinib. Diese Patienten sollen jedoch nur dann mit Tofacitinib behandelt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Die Evidenz ist daher nicht relevant für die Versorgung in Deutschland und wird deswegen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf ein oder mehrere DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Kein Zusatznutzen nachgewiesen
	Teilpopulation A Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD angesprochen oder dieses nicht vertragen haben	Kein Zusatznutzen nachgewiesen (keine Daten)
	Teilpopulation B Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs angezeigt ist	Kein Zusatznutzen belegt
	Teilpopulation C Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Kein Zusatznutzen nachgewiesen (keine Daten)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
bDMARD: <i>biological DMARD</i> ; csDMARD: <i>conventional synthetic DMARD</i> ; DMARD: <i>disease-modifying anti-rheumatic drug</i> ; RA: <i>Rheumatoide Arthritis</i> ; tsDMARD: <i>targeted synthetic DMARD</i>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Es zeigen sich für bDMARD/tsDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für eine bDMARD/tsDMARD-Therapie in Frage kommen (Teilpopulation B), in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Remission, niedrige Krankheitsaktivität, Fatigue, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität, geschwollene und druckschmerzhaft Gelenke, körperlicher Funktionsstatus und Gesundheitszustand) sowie Lebensqualität keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.

Auch in der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile ableiten.

Daraus ergibt sich insgesamt **kein Beleg für einen Zusatznutzen.**

Für die Teilpopulationen A und C liegt keine für die Nutzenbewertung relevante Evidenz vor, sodass es **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** gibt.

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

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

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

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische entzündliche Systemerkrankung, in deren Verlauf krankhafte Veränderungen von Gelenken und Organen eintreten. Die RA ist meist chronisch-fortschreitend und verläuft individuell unterschiedlich. Je nach Schwere der Erkrankung kommt es zur Zerstörung von Knorpel und angrenzendem Knochen sowie zu extraartikulären Manifestationen an Sehnscheiden, Gefäßen und inneren Organen. Zu Beginn der Erkrankung kommt es zu körperlichen Funktionseinschränkungen bedingt durch Schmerz und Gelenkschwellung, in späteren Stadien führt die Zerstörung des Gelenkknorpels und der Sehnen zu bleibenden Fehlstellungen und Funktionsausfällen. Aufgrund der Funktionseinschränkungen kommt es zu einer Einschränkung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit der Erkrankten, ebenfalls ist das Risiko aufgrund der systemischen Entzündungen für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen erhöht. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 70 Jahren, wobei die Inzidenz mit dem Alter ansteigt und Frauen häufiger und früher als Männer erkranken. Der Anteil erwerbstätiger Personen mit RA liegt in der Altersklasse zwischen 35 und 59 Jahren bei Frauen und Männern deutlich unter dem Bevölkerungsmittel. Bei diesen Patienten kommt es gehäuft zu Krankschreibungen. RA-Patienten mit mindestens einer Arbeitsunfähigkeit pro Jahr sind im Mittel ca. 43 Tage pro Jahr krankgeschrieben. RA kann auch zu Berufsunfähigkeit führen, was wiederum hohe indirekte Kosten für die Gesellschaft zur Folge hat.

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) im vorliegenden Nutzendossier sind erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit mindestens einem DMARD angesprochen oder diese(s) nicht vertragen haben. In der klinischen Praxis wird Tofacitinib in Einklang mit den Empfehlungen der Leitlinien von EULAR und DGRh, bei Patienten der Teilpopulation B (ts/bDMARD naive Patienten) und Teilpopulation C (ts/bDMARD erfahrene Patienten) eingesetzt. Tofacitinib kann alternativ als Monotherapie gegeben werden, falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine MTX-Therapie ungeeignet ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Das Ziel der RA-Therapie ist eine an die individuelle Prognose adaptierte Behandlung, um ein optimales Therapieergebnis für den Betroffenen zu gewährleisten. „Optimal“ bedeutet dabei, ein bestimmtes Behandlungsziel zu erreichen (dies ist die Therapie-Strategie, die im Englischen mit „*Treat to Target*“ beschrieben wird). In der Abbildung 1-1 ist dargestellt, worin die Therapieziele bei der Behandlung der RA bestehen.

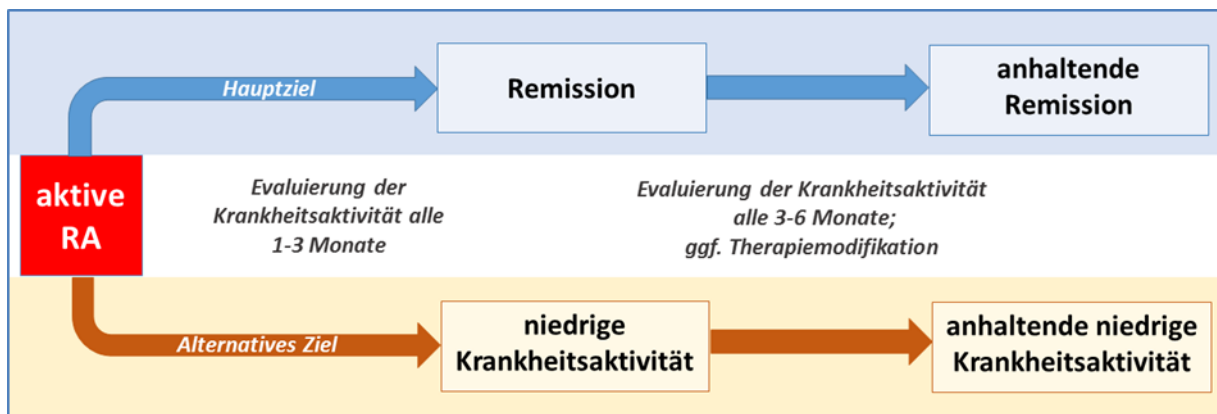


Abbildung 1-1: Therapiealgorithmus der RA „*Treat to Target*“

RA: Rheumatoide Arthritis

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

Das Einsatzgebiet von Tofacitinib beschränkt sich auf die Patienten der Teilpopulationen B und C. Diese Patienten kommen für eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD oder tsDMARD (Teilpopulation B) oder für einen Wechsel ihrer bDMARD oder tsDMARD-Therapie (Teilpopulation C) infrage. Hier besteht der therapeutische Bedarf darin, verschiedene alternative Wirkstoffe aus diesen beiden Gruppen zur Verfügung zu haben, weshalb Tofacitinib in diesen Teilpopulationen eine wichtige weitere Therapieoption darstellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassend besteht bei RA – trotz der Fortschritte in der Therapie – weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf für Therapieoptionen, die zielgerichtet in den zugrundeliegenden Pathomechanismus der RA eingreifen, die die Krankheitsaktivität kontrollieren und mögliche Schübe und Organschädigungen vermeiden oder reduzieren und die Therapietreue erhöhen.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation	105.077 - 252.184
	Teilpopulation A	9.341 - 27.354
	Teilpopulation B	67.810 - 167.678
	Teilpopulation C	23.327 - 55.985

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs angezeigt ist.

Teilpopulation C: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

bDMARD = *Biological DMARD*; csDMARD = *Conventional synthetic DMARD*; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; RA = Rheumatoide Arthritis; tsDMARD = *Targeted synthetic DMARD*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zielpopulation	Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine DMARD-Therapie	Kein Zusatznutzen nachgewiesen	105.077 - 252.184
	Teilpopulation A	Patienten mit angezeigter csDMARD-Therapie	Kein Zusatznutzen nachgewiesen	9.341 - 27.354
	Teilpopulation B	ts/bDMARD-naive Patienten	Kein Zusatznutzen nachgewiesen	67.810 - 167.678
	Teilpopulation C	ts/bDMARD-erfahrene Patienten	Kein Zusatznutzen nachgewiesen	23.327 - 55.985
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs angezeigt ist.</p> <p>Teilpopulation C: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>bDMARD = <i>Biological DMARD</i>; csDMARD = <i>Conventional synthetic DMARD</i>; DMARD = <i>Disease-modifying anti-rheumatic drug</i>; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; RA = Rheumatoide Arthritis; tsDMARD = <i>Targeted synthetic DMARD</i></p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation	Monotherapie: 12.038,65 Kombinationstherapie mit Methotrexat: 12.090,73 - 12.167,66
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
Zielpopulation: erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA), die auf mindestens ein <i>Disease-modifying anti rheumatic drug</i> (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese(s) nicht vertragen haben		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A	Methotrexat (MTX)	Patienten mit angezeigter csDMARD Therapie	52,08 - 129,01

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A	Teilpopulation A	Leflunomid	Patienten mit angezeigter csDMARD Therapie	601,41 - 1.202,82
A	Teilpopulation A	Sulfasalazin	Patienten mit angezeigter csDMARD Therapie	345,28 - 517,57
A	Teilpopulation B/C	Abatacept (+MTX)	ts/bDMARD-naive und ts/bDMARD-erfahrene Patienten	19.103,43
A	Teilpopulation B/C	Adalimumab (+MTX)	ts/bDMARD-naive und ts/bDMARD-erfahrene Patienten	11.913,24 - 23.591,90
A	Teilpopulation B/C	Certolizumab-Pegol (+MTX)	ts/bDMARD-naive und ts/bDMARD-erfahrene Patienten	11.913,24
A	Teilpopulation B/C	Etanercept (+MTX)	ts/bDMARD-naive und ts/bDMARD-erfahrene Patienten	11.886,31
A	Teilpopulation B/C	Golimumab (+MTX)	ts/bDMARD-naive und ts/bDMARD-erfahrene Patienten	10.014,16
A	Teilpopulation B/C	Tocilizumab (+MTX)	ts/bDMARD-naive und ts/bDMARD-erfahrene Patienten	22.499,15
A	Teilpopulation B/C	Sarilumab (+MTX)	ts/bDMARD-naive und ts/bDMARD-erfahrene Patienten	17.373,58
A	Teilpopulation B/C	Infliximab (+MTX)	ts/bDMARD-naive und ts/bDMARD-erfahrene Patienten	13.155,06 - 25.667,97

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A	Teilpopulation B/C	Baricitinib (+MTX)	ts/bDMARD-naive und ts/bDMARD-erfahrene Patienten	14.491,67
A	Teilpopulation B/C	Upadacitinib (+MTX)	ts/bDMARD-naive und ts/bDMARD-erfahrene Patienten	14.389,81
A	Teilpopulation C	Rituximab ^b	ts/bDMARD-erfahrene Patienten	7.054,06 - 13.929,60

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs angezeigt ist.

Teilpopulation C: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

bDMARD: *Biological DMARD*; csDMARD: *Conventional synthetic DMARD*; MTX: Methotrexat; RA: Rheumatoide Arthritis; tsDMARD: *Targeted synthetic DMARD*

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risiko-Management-Plan von Tofacitinib beschrieben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich eine 5 mg Filmtablette oder einmal täglich eine 11 mg Retardtablette und sollte nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich. Tabelle 1-13 enthält Angaben zur Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.

Tabelle 1-13: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt

Umstellung von Tofacitinib 5 mg Filmtabletten auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten und umgekehrt ^a	Die Umstellung der Behandlung mit Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten einmal täglich und umgekehrt kann jeweils am Tag nach der letzten Dosis der jeweils anderen Tablettenart erfolgen.
^a Siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation für einen Vergleich der Pharmakokinetik der Retardtabletten und der Filmtabletten.	

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit Tofacitinib zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei dosisbezogenen anomalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den Tabellen 3-5 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in den Tabellen 2-4 der Fachinformation der 11 mg Retardtabletten richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (*absolute lymphocyte count*, ALC) unter 750 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Weitere Empfehlungen finden sich in Tabelle 3 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 2 der Fachinformation der 11 mg Retardtabletten.

Bei erwachsenen Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*, ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Weitere Empfehlungen finden sich in Tabelle 4 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 3 der Fachinformation der 11 mg Retardtabletten.

Bei erwachsenen Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Weitere Empfehlungen finden sich in Tabelle 5 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 4 der Fachinformation der 11 mg Retardtabletten.

Wechselwirkungen

Die tägliche Tofacitinib-Gesamtdosis sollte bei Patienten, die starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (z. B. Ketoconazol) erhalten, und bei Patienten, die gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol, siehe Abschnitt 4.5), halbiert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich 5 mg reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden. Bei Patienten, die einmal täglich eine Tofacitinib 11 mg Retardtablette erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich eine Tofacitinib 5 mg Filmtablette reduziert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die Datenlage begrenzt. Siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation zur Anwendung bei Patienten über 65 Jahre.

Eingeschränkte Leberfunktion

Empfehlungen finden sich in Tabelle 6 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 5 der Fachinformation der 11 mg Retardtabletten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Empfehlungen finden sich in Tabelle 7 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 6 der Fachinformation der 11 mg Retardtabletten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern und Jugendlichen in einem Alter unter 18 Jahren in der RA sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken haben, können Tofacitinib 5 mg Tabletten zerkleinert mit Wasser einnehmen. Tofacitinib 11 mg Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen werden, um

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sicherzustellen, dass die gesamte Dosis korrekt abgegeben wird. Sie dürfen nicht zerkleinert, geteilt oder zerkaut werden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem EU-Mitgliedsstaat, in dem XELJANZ vermarktet wird, allen Ärzten und Patienten bzw. deren Betreuern, die XELJANZ voraussichtlich verordnen oder anwenden werden, das folgende Schulungsmaterial verfügbar gemacht wird:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterial für Patienten

Das hauptsächliche Ziel des Programms ist es, das Bewusstsein über die Risiken des Arzneimittels zu schärfen, insbesondere in Bezug auf schwerwiegende Infektionen, venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose [TVT] und Lungenembolie [LE]), Herpes zoster, Tuberkulose (TB) und andere opportunistische Infektionen, Malignität, gastrointestinale Perforationen, interstitielle Lungenkrankheit und Laborwertveränderungen.

Seit der Markteinführung von Tofacitinib sind 5 Rote-Hand-Briefe zu Tofacitinib erschienen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.4.3).