

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Tofacitinib (XELJANZ<sup>®</sup>)*

Pfizer Pharma GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Europe MA EEIG

### **Modul 3 A**

*Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven  
rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die  
auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend  
angesprochen oder diese nicht vertragen haben*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</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.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	101
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	102
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	110
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	120
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	120
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	120
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	122
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	123

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Funktionelle Einteilung der an der RA beteiligten Zytokine (eigene Darstellung nach (38)).....	17
Tabelle 3-2: JAK und ihre Zytokinspezifität (44-46).....	19
Tabelle 3-3: Extraartikuläre Organmanifestationen der RA (15, 53).....	22
Tabelle 3-4: Klinische Merkmale der RA mit Gelenkbeteiligung (4, 54) .....	26
Tabelle 3-5: Klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen (50).....	28
Tabelle 3-6: Laboruntersuchungen bei RA (50) .....	28
Tabelle 3-7: Bildgebende Diagnostik bei RA (50).....	30
Tabelle 3-8: 2010er ACR/EULAR Klassifikationskriterien der RA (31, 57).....	30
Tabelle 3-9: Einteilung der DMARDs (modifiziert nach (64)).....	34
Tabelle 3-10: Prognose der Prävalenz der mittelschweren bis schweren RA bei erwachsenen Patienten in Deutschland für 2021 bis 2026 – eigene Extrapolation.....	39
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	40
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	66
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	67
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	69
Tabelle 3-21: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.....	76
Tabelle 3-22: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und juveniler PsA ab einem Alter von zwei Jahren.....	77
Tabelle 3-23: Niedrige absolute Lymphozytenzahl .....	78

Tabelle 3-24: Niedrige absolute Neutrophilenzahl .....	78
Tabelle 3-25: Niedriger Hämoglobinwert .....	79
Tabelle 3-26: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion.....	80
Tabelle 3-27: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion .....	80
Tabelle 3-28: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.....	82
Tabelle 3-29: Niedrige absolute Lymphozytenzahl .....	82
Tabelle 3-30: Niedrige absolute Neutrophilenzahl .....	83
Tabelle 3-31: Niedriger Hämoglobinwert .....	83
Tabelle 3-32: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion.....	84
Tabelle 3-33: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion .....	84
Tabelle 3-34: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und juveniler PsA ab einem Alter von zwei Jahren.....	85
Tabelle 3-35: Niedrige absolute Lymphozytenzahl .....	86
Tabelle 3-36: Niedrige absolute Neutrophilenzahl .....	87
Tabelle 3-37: Niedriger Hämoglobinwert .....	87
Tabelle 3-38: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion.....	88
Tabelle 3-39: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion .....	88
Tabelle 3-40: Übersicht über Rote-Hand-Briefe zu Tofacitinib .....	106
Tabelle 3-41: Tofacitinib Risk-Management-Plan – Risikominimierungs-Maßnahmen.....	110
Tabelle 3-42: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	122

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Pathologische Gelenkveränderungen bei RA-Patienten (eigene Übersetzung nach (41)) .....	18
Abbildung 3-2: Diagnostischer Algorithmus bei Gelenkschwellung aus der S3-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ (50).....	27
Abbildung 3-3: Therapiealgorithmus der RA „ <i>Treat to Target</i> “ (eigene Darstellung nach (61)) .....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACPA	<i>Anti citrullinated peptide/protein antibodies</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ALC	<i>Absolute lymphocyte count</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANC	<i>Absolute neutrophil count</i>
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
AR	Apothekenrabatt
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BB	Blutbild
B-Zellen	B-Lymphozyten
bDMARD	<i>Biological DMARD</i>
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	<i>Conventional synthetic DMARD</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
CTNF	<i>Ciliary neutrophic factor</i>
CU	Colitis ulcerosa
CYP	Cytochrom P450
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMARD	<i>Disease-modifying anti-rheumatic drug</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPO	Erythropoetin
ERA	<i>Early Rheumatoid Arthritis</i>
EU	Europäische Union
EULAR	<i>European League against Rheumatism</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	<i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Aspartat-Aminotransferase
GPT	Alanin-Aminotransferase
HBc	Hepatitis B-Core
HBs	Hepatitis B-Surface
HBV	Hepatitis B Virus-Infektion
HG	Handgelenk
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HLA-DR	HLA-Isotyp DR
HLA-DRB	$\beta$ -Kette des HLA-Isotyp DR
HR	Herstellerrabatt
IFN	Interferon
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
iNOS	<i>Inducible nitric oxide synthase</i>
IU	<i>International Unit</i>
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
LE	Lungenembolie
LIF	<i>Leukemia inhibitory factor</i>
LORA	<i>Late onset rheumatoid arthritis</i>
MACE	<i>Major adverse cardiac events</i>
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein 1</i>
METARTHROS	<i>Metabolic impact on joint and bone disease</i>
MMP	Matrix-Metalloproteinasen

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
NF-κB	<i>Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NMSC	<i>Non-melanoma skin cancer</i>
NO	Stickstoffmonoxid ( <i>nitric oxide</i> )
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OSM	Onkostatine M
PAD	<i>Peptidyl arginine deiminase</i>
PI3-Kinase	Phosphoinositid-3-Kinase
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
pJIA	polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
p. o.	Oral
PsA	Psoriasis Arthritis
PTPN22	<i>Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22</i>
RA	Rheumatoide Arthritis
RANTES	<i>Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted</i>
RF	Rheumafaktor
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
s.c.	Subkutan
SE	<i>Shared epitope</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SH2-Domäne	<i>Src-homology 2 domain</i>
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
STAT	<i>Signal transducers and activators of transcription</i>
SYK	<i>Spleen tyrosine kinase</i>
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFAIP3	<i>Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3</i>
TNF-α	Tumornekrosefaktor α



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor
TPO	Thrombopoetin
TRAF	<i>TNFR-associated factor</i>
tsDMARD	<i>Targeted synthetic DMARD</i>
TVT	Tiefe Venenthrombose
TYK	Tyrosinkinase 2
T-Zellen	T-Lymphozyten
ULN	<i>Upper limit of normal</i>
VTE	Venöse thromboembolische Ereignisse
VZV	Varicella-Zoster-Virus
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.*

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen

oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (1).

Entsprechend der zugelassenen Indikation für Tofacitinib ist für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zu berücksichtigen, welche Klasse an Therapeutika die Patienten bereits erhalten haben, bevor wegen unzureichenden therapeutischen Erfolgs ein Therapiewechsel angezeigt ist. Innerhalb der Gruppe der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA), die auf mindestens ein *Disease-modifying anti rheumatic drug* (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese(s) nicht vertragen haben, lassen sich somit folgende Teilpopulationen unterscheiden (2):

A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben

- alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono oder Kombinationstherapie

B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist.

- 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.

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

- 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

---

<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

Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

### **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 (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 (2).

*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.*

Es wurden die Niederschrift zur Beratung durch den G-BA (2) und Informationen aus der Fachinformation zu Tofacitinib (1) herangezogen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten, 11 mg Retardtabletten, 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: August 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-097. Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis. 7. Juli 2021. 2021.

## 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.*

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Die 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 (1-3). Aufgrund der Funktionseinschränkungen kommt es zu einer Einschränkung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Erkrankten, ebenfalls ist das Risiko aufgrund der systemischen Entzündungen für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen erhöht (4). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 70 Jahren, wobei die Inzidenz mit dem Alter ansteigt und Frauen häufiger und früher als Männer erkranken (1, 5). Der Anteil erwerbstätiger Personen mit RA liegt in der Altersklasse zwischen 35 und 59 Jahren bei Frauen und Männern deutlich unter dem Bevölkerungsmittel (1). Bei diesen Patienten kommt es gehäuft zu Krankschreibungen (6), RA-Patienten mit mindestens einer Arbeitsunfähigkeit pro Jahr sind im Mittel ca. 43 Tage pro Jahr krankgeschrieben (1). RA kann auch zu Berufsunfähigkeit führen, was wiederum hohe indirekte Kosten für die Gesellschaft zur Folge hat (6).

#### **Ätiologie**

Der derzeitige Wissenstand beruht vor allem auf Daten über die sogenannte seropositive RA. Eine seropositive RA bezeichnet eine RA, bei der der Rheumafaktor (RF) hoch ist. Manche Autoren rechnen auch hohe Antikörperspiegel gegen citrullinierte Proteine (ACPA) dazu.

Die genauen Ursachen für die RA sind bis heute unbekannt. Angenommen wird ein multifaktorielles Geschehen aus verschiedenen genetischen und nicht-genetischen (exogenen) Faktoren. Daten aus Studien zeigen, dass über 50 % des Risikos an einer RA zu erkranken, genetisch bedingt sind (7, 8). So erhöht z. B. eine positive Familienanamnese das Risiko einer

RA um das 3 bis 5-fache (9). Treten genetische Ursachen und exogene Risikofaktoren (z. B. Rauchen) gemeinsam auf, so erhöht sich das RA-Risiko um ein Vielfaches (10). Unterschiede gibt es in der Heritabilität zwischen seropositiver und seronegativer RA: Bei seropositiver RA ist sie ungefähr 2 bis 3-fach höher als bei seronegativer RA (11-13).

#### *Genetische Einflüsse*

Genetische Faktoren sind zu über 50 % an der Entstehung einer RA beteiligt (7, 8). Derzeit sind mehr als 30 Gen-Loci bekannt, die mit RA assoziiert sind (14), die jedoch bis auf wenige keinen pathogenen Einfluss auf die Entstehung von RA haben (15).

Den dominierenden genetischen Einfluss auf die Entstehung einer RA hat das humane Leukozytenantigen-System (HLA-System), insbesondere das Histokompatibilitäts-Antigen HLA-DRB1 (16-18). Zwischen RA und einigen HLA-DR-Allelen besteht eine deutliche genetische Disposition. Speziell die HLA-DRB1\*04-Allele (DR4) sind mit einem erhöhten RA-Risiko assoziiert (19). Andere Serotypen wie z. B. HLA-DRB1\*01 (DR1), HLA-DRB1\*10 (DR10) oder HLA-DRB1\*14 (DR14) sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für RA verbunden, jedoch ist das RA-Risiko im Vergleich zu DR4 moderat. Die mit RA assoziierten HLA-DRB1-Allele unterscheiden sich dabei erheblich zwischen ethnischen Bevölkerungsgruppen (20, 21). Enthalten die HLA-DR-Allele in der HLA-DRB1-Region ein bestimmtes Aminosäuremotiv, sogenannte „*Shared Epitope*“ (SE), dann ist ebenfalls die Produktion von ACPA erhöht (18, 22). Citrullinierte Proteine entstehen mittels Deiminierung (Citrullinierung) durch Peptidyl-Arginin-Deiminasen (PAD) von Arginin. Dabei wird im bestehenden Protein als neuer Peptidrest Citrullin, eine nicht-proteinogene Aminosäure, gebildet. Da sich die Ladung des bestehenden Proteins/Peptids bei der enzymatischen Umwandlung ändert, entstehen neue Epitope, die vom Immunsystem als fremd erkannt werden und zur Bildung von Autoantikörpern, ACPA, führen. Davon betroffen sind spezifische Proteine wie Filaggrin, Vimentin, Fibrin, Fibrinogen,  $\alpha$ -Enolase und Collagen II (23). Das wichtigste Citrullinierungsenzym für die Entstehung von RA ist PAD4, welches in neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie Gewebe-lokalisierten Makrophagen exprimiert wird. Bei RA kommt es durch die Infiltration PAD4-positiver Leukozyten zu Entzündungen im Gelenk (24). PAD4 ist assoziiert mit radiologischer Progression bei RA-Patienten (25).

Zudem sind die SE-Allele prognostische Marker für den Verlauf und die Schwere der Erkrankung. Patienten, die zwei der RA-assoziierten SE-Allele tragen, leiden häufiger unter einem schwereren Krankheitsverlauf und rascherer Progression als Patienten mit nur einem oder keinem SE-Allel. Liegt die SE in einer Kopie vor, so ist das Risiko für eine ACPA-positive RA ca. 5-fach erhöht (26), bei Vorliegen von zwei Kopien erhöht sich das Risiko bis auf das ca. 10 bis 30-fache (27). Insbesondere die SE auf dem HLA-DR4-Allel sind prädiktiv für eine progressive und destruktive Verlaufsform der RA mit extraartikulären Organmanifestationen (19).

Ungefähr 80–90 % aller kaukasischen RA-Patienten sind Träger eines HLA-DRB1-Merkmals mit SE (28). Andere Allele wie z. B. PTPN22 (codiert für eine Protein-Tyrosin-Phosphatase, wichtig bei der Signaltransduktion in T-Zellen), CTLA-4 (transmembranöses Protein,



inhibitorisches Signal für T-Zellen), STAT4 (Protein der Signaltransduktion, wichtig für T-Zell-Reifung), TRAF1 (Signaltransduktion von Tumornekrosefaktor [TNF]), TNFAIP3 (Genprodukt, inhibiert TNF-induzierte Apoptose und NF- $\kappa$ B [*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*]-Aktivierung) prädisponieren ebenfalls für die Entstehung einer RA, jedoch in deutlich geringerem Ausmaß (18, 20).

#### *Exogene Einflüsse (Umwelteinflüsse)*

Der bedeutendste nicht genetische Risikofaktor für die Entstehung einer RA ist das Rauchen. Raucher haben im Gegensatz zu Nichtrauchern ein dreifach höheres Risiko an RA zu erkranken, besonders betroffen sind Männer und Raucher, deren Tabakkonsum 20 *pack years* (d. h. wenn im Mittel eine Schachtel Zigaretten pro Tag über 20 Jahre geraucht wurde) überschreitet. (29, 30). Rauchen und andere inhalative Noxen führen zu einer erhöhten Citrullinierungsrate im Gewebe, was mit einem erhöhten Risiko zur Bildung von ACPA assoziiert ist (18). Übergewicht, Diabetes mellitus, Stillzeiten (31), geringer sozioökonomischer Status (32) oder der Bildungsgrad (33) sind weitere exogene Risikofaktoren, die mit RA assoziiert sind. Als mögliche RA-Risikofaktoren werden auch Vitamin-D-Mangel (34), eine (vorherige) Infektion mit dem Epstein-Barr Virus oder mit dem humanen Herpesvirus (35) oder parodontale Erkrankungen (36) diskutiert.

#### **Pathogenese**

Der pathophysiologische Prozess, der letztendlich zum Entstehen einer RA führt, beginnt zeitlich weit vor der sichtbaren klinischen Manifestation. Zirkulierende ACPA sind bereits bis zu 10 Jahre vor einer Diagnosestellung nachweisbar (13).

Auslöser der Entzündung ist eine Autoimmunreaktion. Initial kommt es aufgrund einer Schädigung (z. B. durch Virusinfektion, Zellschädigung oder Störung der Permeabilität) bei genetischer Disposition zu einer Entzündungsreaktion, zur Antigenfreisetzung und zur Aktivierung des humoralen Abwehrsystems (Produktion von Antikörpern durch B-Zellen) sowie zu einer antigenabhängigen Stimulation der T-Zellen. Infolgedessen werden Zytokine freigesetzt und lösen eine komplexe Entzündungskaskade aus. Zytokine sind die zentralen Mediatoren in der Pathogenese der RA. Zytokine sind Peptide, die das Wachstum und die Differenzierung von Zielzellen regulieren und die Immunantwort steuern. Die Zytokinproduktion ist normalerweise ein sehr kurzer, sich selbst regulierender Vorgang. Dabei wirken immer mehrere Zytokine gleichzeitig, die entweder additiv, synergistisch oder antagonistisch wirken. Funktionell werden proinflammatorische Zytokine, antiinflammatorische Zytokine und Antizytokinproteine unterschieden (siehe Tabelle 3-1), die untereinander im Gleichgewicht stehen, wodurch sich entzündungsfördernde und entzündungshemmende Effekte ausgleichen (37).

Tabelle 3-1: Funktionelle Einteilung der an der RA beteiligten Zytokine (eigene Darstellung nach (38))

	<b>Bedeutung und Zuordnung der Zytokine</b>
Proinflammatorische Zytokine	regulieren den Einstrom und die Aktivierung inflammatorischer Effektorzellen und die Proliferation von Chondrozyten und Fibroblasten TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha/\beta$ , IL-2, IL-6, IL-15, IL-18 sowie Chemokine wie IL-8, MCP-1 und RANTES
Antiinflammatorische Zytokine	blockieren gezielt proinflammatorische Zytokine IL-4, IL-10, IL-11 und IL-13
Antizytokinproteine	kontrollieren proinflammatorische Zytokine und damit die Entzündungsreaktion löslicher TNF- $\alpha$ -Rezeptor, IL-1-Rezeptor und Osteoprotegerin
Abkürzungen: IL = Interleukin; MCP-1 = <i>Monocyte chemoattractant protein 1</i> ; RANTES = <i>Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted</i> ; TNF- $\alpha$ = Tumornekrosefaktor $\alpha$ .	

Wird dieses Gleichgewicht gestört, kommt es zu einer unkontrollierten Freisetzung von Zytokinen und führt zu einer Entzündungserkrankung (37, 39, 40). Als Folge werden die B-Zellen in Plasmazellen umgewandelt (Proliferation) und sezernieren Antikörper. Die aktivierten T-Zellen sezernieren IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 und IL-17, die wiederum Monozyten, Makrophagen und Fibroblasten zur Sekretion von TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6 anregen. Nach Rezeptorbindung von TNF- $\alpha$  und IL-1 werden sogenannte Adapterproteine TRAFs (TNFR associated factors) aktiviert, TRAF2 durch TNF- $\alpha$  und TRAF6 durch IL-6. Die TRAFs wiederum aktivieren nachgeschaltete Signalwege, einschließlich NF- $\kappa$ B. In Folge wird die Aktivierung des Endothels, die Erhöhung der Expression von Adhäsionsmolekülen, die Regulation der iNOS (*inducible nitric oxide synthase*)-Aktivität und Stickstoffmonoxid (NO)-Generierung, die Stimulation der Phagozytoseaktivität und Zytokinsekretion in Granulozyten sowie die Stimulation von Chondrozyten und Fibroblasten zur Produktion von Chemokinen (RANTES [*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*], Interleukin [IL]-8, MCP-1 [*monocyte chemoattractant protein 1*]) induziert, wodurch der Leukozytenzustrom in die Synovia erhöht wird. Eine weitere wichtige Funktion von TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1 ist die Fähigkeit, über die Metallproteinsynthese bzw. Hemmung der Produktion von extrazellulären Matrixproteinen die Knorpel- und Knochendestruktion zu vermitteln. Dabei induzieren IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  die Expression von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) an der Oberfläche von Entzündungsstellen, bei der RA werden MMP in die Synovialflüssigkeit sezerniert und unterstützen damit die Migration von weiteren Entzündungszellen in das schon entzündete Gelenk. Durch diesen komplexen Entzündungsprozess beginnt das Synovialgewebe zu wuchern, es bildet sich Granulationsgewebe (Pannus) und wird mit Fibrin überzogen. Lysosomale Enzyme greifen den Knorpel an, was im späteren Stadium der RA zur Verschmelzung von knorpelfreien Bereichen und in weiterer Folge zur Knochenzerstörung und zum Schrumpfen der Gelenkkapsel durch Vernarbungen führt (38). Die pathologischen Veränderungen des Gelenks werden in Abbildung 3-1 dargestellt.

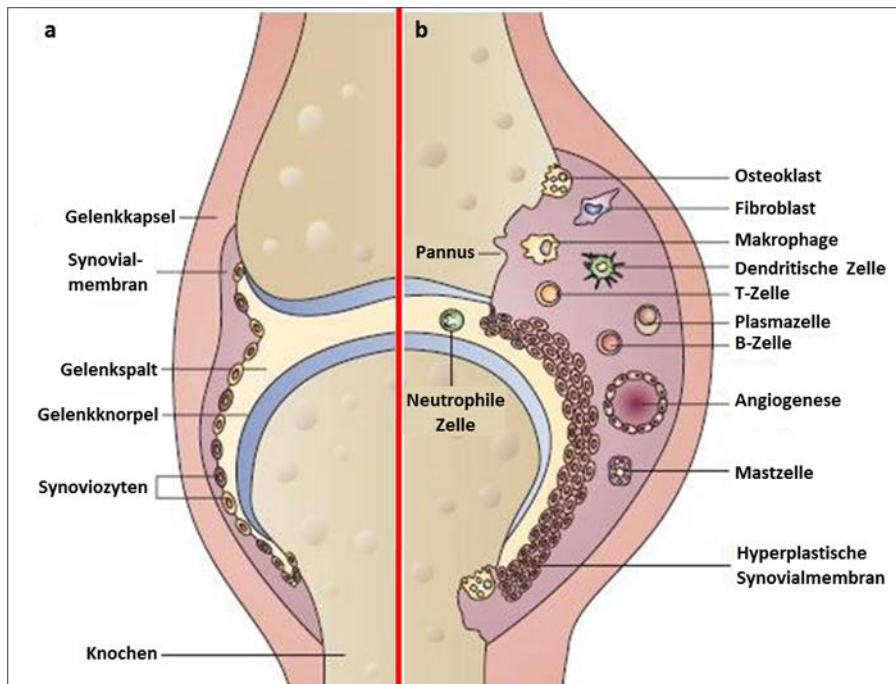


Abbildung 3-1: Pathologische Gelenkveränderungen bei RA-Patienten (eigene Übersetzung nach (41))

Abkürzungen: RA = Rheumatoide Arthritis

Ein normales, gesundes Gelenk (a) besteht aus zwei Knochenenden, die mit Knorpel überzogen und von einer Gelenkkapsel umgeben sind. Die Gelenkinnenhaut (Synovialis), eine spezialisierte Schleimhaut ist dünn und die Deckzellschicht besteht aus einer Schicht von Synoviozyten. Im Gegensatz dazu ist im rheumatoiden Gelenk (b) die Synovialmembran entzündet, und es kommt zu einer massiven Infiltration von T-, B- und Plasmazellen, dendritischen Zellen, Makrophagen und Mastzellen. Es kommt zu einer von der Gelenkkapsel ausgehenden entzündlichen Bindegewebswucherung (Pannusbildung) und Verdickung (Hyperplasie) mit massiver Gefäßeinsprossung (Angiogenese), die tumorartig in den Gelenkspalt hineinwächst, den Knorpel überzieht und in den Knochen eindringt und Osteoklasten enthält. Mit fortschreitender Erkrankung ist dieser Prozess für die entzündlich bedingte Schädigung des Gelenks hauptverantwortlich.

### *JAK-Signalweg*

Binden Zytokine an ihre spezifischen Rezeptoren der Zelloberfläche, verändert sich das Rezeptormolekül und an der Innenseite der Membran wird eine Reaktionskaskade angestoßen. Viele Zytokin-Rezeptoren besitzen im Gegensatz zu Rezeptor-Tyrosinkinase allerdings keine eigene Enzymaktivität und interagieren daher mit speziellen Kinasen, um intrazelluläre Signalkaskaden zu aktivieren. Es existieren verschiedene Signaltransduktionskaskaden mit Bedeutung für die RA.

- Januskinasen (JAK)
- MAP-Kinasen (Mitogen-aktiviertes Protein),

- SYK (*Spleen-Tyrosinkinase*),
- PI3-Kinasen (Phosphoinositid-3) und
- NF- $\kappa$ B-Kinasen

Die zur Gruppe der zytoplasmatischen Tyrosinkinasen zählenden JAK sind an der Signalkaskadenaktivierung für viele proinflammatorische Zytokine beteiligt. Die für die RA wesentlichen Zytokine wie beispielsweise IL-2, IL-6, IL-12 oder IL-15 werden intrazellulär über den JAK-STAT-Signalweg induziert. JAK fungieren als Protein-Tyrosinkinase bei Zytokinrezeptoren vom Typ I (Hämatopoetin-Rezeptorfamilie, die die Rezeptoren für IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, Erythropoetin [EPO], Thrombopoetin [TPO], LIF [*Leukemia inhibitory factor*], G-CSF [*Granulocyte-colony stimulating factor*] und GM-CSF [*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*] umfasst) und Typ II (Interferon-Rezeptorfamilie, die die Rezeptoren für IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$  und IL-10 umfasst), d. h. wenn die intrazelluläre Domäne des Zytokinrezeptors keine eigene Tyrosinkinase-Funktion enthält (42).

Zur JAK-Familie gehören die vier Kinasen JAK1, JAK2, JAK3 und Tyrosinkinase 2 (TYK 2), wobei JAK3 ausschließlich in hämatopoetischen Zellen (Lymphozyten, Mastzellen) vorkommt, alle anderen Kinasen werden ubiquitär exprimiert und sind mit zahlreichen Zytokinrezeptoren assoziiert (42). In der Regel arbeiten die JAK paarweise, entweder als identisches oder nicht-identisches Paar (JAK2/JAK2 bzw. JAK1/JAK3). Jedes JAK-Paar ist spezifisch für bestimmte Zytokine (43). Die JAK-Paare und deren Zytokinspezifität werden in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: JAK und ihre Zytokinspezifität (44-46)

JAK-Paar	Extrazelluläres Zytokin und deren Funktion
JAK1/JAK3	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 Wachstum und Reifung von Lymphoidzellen Differenzierung und Homöostase von T-Zellen, NK-Zellen B-Zell-Klassenwechsel Entzündungen, Allergien
JAK1/JAK2/TYK2	IL-6, IL-10, IL-11, IL-22, OSM, LIF, CTNF T-Zell-Differenzierung, T-Zell-Homöostase Entzündungen, Granulopoese, Pruritus, Allergie
JAK1/TYK2	IFN- $\alpha/\beta$ Antivirale Aktivität, Entzündungen, Anti-Tumor
JAK1/JAK2	IFN- $\gamma$ , G-CSF Antivirale Aktivität, Entzündungen

JAK-Paar	Extrazelluläres Zytokin und deren Funktion
JAK2/JAK2	EPO, TPO, IL-3, IL-5, Leptin, GM-CSF Erythropoese, Myelopoese Bildung von Megakaryozyten und Thrombozyten Wachstum Brustentwicklung
JAK2/TYK2	IL-12, IL-23, Prolactin, Wachstumshormon angeborene Immunität Differenzierung und Proliferation von TH17 (T-Helferzellen) Entzündung
Abkürzungen: CTNF = <i>Ciliary neutrophilic factor</i> ; EPO = Erythropoetin; G-CSF = <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i> ; GM-CSF = <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> ; IFN = Interferon; IL = Interleukin; JAK = Januskinase; LIF = <i>Leukemia inhibitory factor</i> ; NK-Zellen = Natürliche Killerzellen; OSM = Onkostatine M; TPO = Thrombopoetin; TYK = Tyrosinkinase	

Nach Bindung des extrazellulären Zytokins an seinen Rezeptor werden die intrazellulären JAK aktiviert und phosphorylieren den Rezeptor. Die phosphorylierten Rezeptoren dienen als Andockstelle von STAT-Proteinen. JAK phosphorylieren daraufhin spezifische Tyrosinreste in den STAT-Proteinen (JAK-STAT-Signalweg). Die STAT-Monomere können daraufhin durch ihre SH2-Domäne dimerisieren. Das Dimer wird dann in den Zellkern transportiert, wo es an einen spezifischen Genpromoter bindet und die Transkription spezifischer Zielgene aktiviert (44). Letztlich wird damit im Zellkern die Transkription von Genen, die hier für proinflammatorische Proteine kodieren, erhöht. Folge der erhöhten Genexpression sind die weitere Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen sowie die Proliferation und Differenzierung von T-Zellen. Dies zeigt die Bedeutung des JAK-Signalwegs für die RA (40).

### Verlauf der Erkrankung

Die RA verläuft individuell sehr unterschiedlich und der Verlauf lässt sich im Einzelfall kaum vorhersagen. Am Beginn der Erkrankung entwickeln sich die Symptome meist schleichend über einen Zeitraum von mehreren Wochen. Typischerweise beginnt die RA mit symmetrischen Entzündungen der kleinen Finger- und Zehengelenke, was zu Gelenkschmerzen und -schwellungen führt. Ein plötzlicher Beginn innerhalb weniger Tage in Form eines polyartikulären Geschehens ist aber ebenso möglich (47). Schmerzen sowie eine eingeschränkte Beweglichkeit sind dabei morgens am stärksten ausgeprägt. Je nach Aktivität der Erkrankung kann die sogenannte Morgensteife mehrere Stunden anhalten (48). Im weiteren Krankheitsverlauf werden immer mehr Gelenke befallen, und es kommt außerdem zu extraartikulären Manifestationen an Sehnenscheiden, Gefäßen und inneren Organen. Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Kraftlosigkeit und Leistungsschwäche sind typische Krankheitszeichen aufgrund der multiplen Entzündungsprozesse im ganzen Körper (49, 50). Je nach Schwere der Erkrankung kommt es zur Zerstörung von Knorpel und angrenzendem Knochen und dadurch letztendlich zur Zerstörung der betroffenen Gelenke. Bleibende Fehlstellungen und Funktionsausfälle führen zu Einschränkungen in der Selbstversorgung und

körperlichen Mobilität. Die Lebensqualität der Erkrankten ist durch die auftretenden Schmerzen, durch die fortschreitende Verringerung der Beweglichkeit und den Verlust von Unabhängigkeit stark eingeschränkt (49-51) Neben diesen Einschränkungen ist die RA auch mit einem erhöhten Sterberisiko, beispielsweise aufgrund von Arteriosklerose oder schweren Infektionen, verbunden (52).

### ***Stadien der Erkrankung***

Der folgende Abschnitt „Stadien der Erkrankung“ wurden dem Kapitel „Rheumatoide Arthritis“ des Buches „Rheumatologie – Diagnostik – Klinik – Therapie“ entnommen (31).

#### *Prodromalstadium (frühe Symptome und uncharakteristische Vorzeichen)*

Das Prodromalstadium geht der RA-Krankheitsmanifestation um Wochen bzw. Monate voraus. Die Krankheitszeichen sind häufig undifferenziert. Neben allgemeinen Symptomen wie allgemeines Krankheitsgefühl, Schwäche, vermehrtes Schwitzen oder Appetitmangel können aber auch einzelne Schwellungen oder Bewegungsschmerzen auftreten. Bei älteren Menschen kann der klinischen Manifestation über einen längeren Zeitraum ein myalgisches Vorstadium (chronische Alterspolyarthrit; LORA *engl. late onset rheumatoid arthritis*) vorausgehen.

#### *Stadium 1*

Im ersten Stadium der RA sind die Entzündungen in den Gelenken wahrnehmbar. Meist sind symmetrisch die Fingergrund- und Fingermittegelenke und die Handgelenke befallen. Die Gelenke sind angeschwollen und druckschmerzhaft. Ebenfalls, jedoch seltener, können auch Zehengrundgelenke und die Kiefergelenke betroffen sein. Die Gelenksteifigkeit nimmt zu und beginnt meist morgens und hält einen längeren Zeitraum (bis zu mehreren Stunden) an. Im Tagesverlauf bessern sich die Symptome. Im jetzigen Stadium ist eine Totalremission noch möglich. Bei ungünstigen Prognosefaktoren, wie z. B. RF, ACPA oder einer hohen Entzündungsaktivität (C-reaktives Protein [CRP], Blutsenkungsgeschwindigkeit [BSG]) ist eine Remission jedoch unwahrscheinlich. Phasen mit geringerer und höherer Krankheitsaktivität wechseln sich ab, die Krankheitsschübe sind begleitet von erhöhter Temperatur und verstärktem Krankheitsgefühl.

#### *Stadium 2*

Im zweiten Stadium der Erkrankung kommt es zu Veränderungen in den Gelenken. Durch eine Bindegewebsproliferation im Gelenk kommt es zur Einschränkung der Beweglichkeit in den betroffenen Gelenken, infolgedessen treten zum Teil Muskelatrophien auf. Zunehmend werden auch die Sehngleitgewebe erfasst und es kommt zu Sehnscheidenentzündungen und Sehnenverdickungen. Ebenso kann es zu entzündlichen Veränderungen der Schleimbeutel am Ellenbogen- oder Schultergelenk kommen.

#### *Stadium 3*

Im dritten Stadium nimmt die Knorpel- und Knochendeformation zu, es kommt zu Gelenkdeformationen. Durch die weitergehende Muskelatrophie, durch die Zerstörung des Gelenk- und Bandapparates kommt es zu den RA-typischen Deformierungen der Hände, auch die Kniegelenke können davon betroffen sein. Vor allem bei Frauen in der Menopause kann

auch die Wirbelsäule betroffen sein, was sich häufig durch eine diffuse Osteoporose zeigt. Bei entzündlichen Veränderungen der Wirbelsäule kann es im Verlauf zu neurologischen Ausfallerscheinungen aufgrund von Nervenkompressionen bzw. zu zerebralen Symptomen aufgrund von Gefäßkompressionen kommen. Der Entzündungsprozess kann nach Zerstörung von Knochen und Knorpeln in den Gelenken zum Stillstand kommen und anschließend zu einer sekundären Arthrose führen, welche dann häufig mit weiterer Zerstörung einhergeht.

#### *Stadium 4*

Im vierten Stadium kommt es durch Verknöcherung der Gelenkkörper (knöcherne Ankylose) und/oder fibröse Ankylose (Gelenkkörper sind bindegewebsartig miteinander verbunden) zur vollständigen Gelenksteife, was letztendlich zur Invalidität führen kann.

#### **Beteiligung anderer Organe**

Viszerale Manifestationen können mit Beginn der seropositiven RA auftreten und nehmen im Verlauf abhängig von Dauer und Intensität der RA zu. Mögliche extraartikuläre Organmanifestationen sind in der folgenden Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Extraartikuläre Organmanifestationen der RA (15, 53)

<b>Organ/Organsystem</b>	<b>Pathologische Veränderungen/Erkrankungen</b>
Hämatopoetisches System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie</li> <li>• Leukozytose und Thrombozytose während eines Schubes</li> <li>• selten Leukopenie und Thrombopenie</li> </ul>
Retikuloendotheliales System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphadenopathie (lokal/diffus)</li> <li>• Splenomegalie</li> </ul>
Augenveränderung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keratokonjunktivitis sicca</li> <li>• Episkleritis, Skleritis</li> <li>• Scleromalacia perforans</li> </ul>
Haut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrophie</li> <li>• Ulzera</li> <li>• Hyperpigmentierung</li> <li>• Rheumaknoten</li> <li>• Palmarerythem</li> <li>• Pyoderma gangraenosum (Gangrän der Haut)</li> <li>• Hautkrebs</li> <li>• Schuppenflechte</li> </ul>

<b>Organ/Organsystem</b>	<b>Pathologische Veränderungen/Erkrankungen</b>
Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteritiden</li> <li>• Vaskulitiden</li> <li>• Hypertonie</li> <li>• Schlaganfall</li> </ul>
Schilddrüse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunthyreoiditis</li> </ul>
Knochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporose</li> <li>• Knocheninfarkte</li> </ul>
Leber	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktive Hepatitis</li> <li>• Fettleber</li> </ul>
Herz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perikarditis</li> <li>• Perikarderguss</li> <li>• Myokarditis (interstitiell)</li> <li>• Nekrotisierende Arteriitis</li> <li>• Reizleitungsstörung</li> <li>• Herzklappenerkrankung</li> <li>• Myokardinfarkt</li> </ul>
Muskulatur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrophie</li> <li>• Myositis (interstitiell)</li> <li>• Kortikoidmyopathie</li> </ul>
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleuritis</li> <li>• Pleuraerguss</li> <li>• Lungenfibrose (interstitiell)</li> <li>• Pulmonalknoten</li> <li>• Lungenkrebs</li> </ul>
Niere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amyloidose, Glomerulitis</li> <li>• Immunkomplexnephritis (medikamentös)</li> </ul>
Magen-Darm-Trakt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulzera</li> <li>• Amyloidose</li> <li>• Magen-Darm-Erkrankung (medikamentös)</li> </ul>



Organ/Organsystem	Pathologische Veränderungen/Erkrankungen
Neurologisches System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyneuropathie infolge Vaskulitis</li> <li>• Ausfallerscheinungen infolge Vaskulitiden</li> <li>• Kompressionssyndrome</li> <li>• Zervikale Myelopathie</li> </ul>
Weitere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphom</li> <li>• Infektionen (allgemeine und bakterielle)</li> <li>• Depression</li> </ul>
Abkürzungen: RA = Rheumatoide Arthritis	

**Blut:** Bereits nach kurzer Krankheitsdauer kann eine normo- bis hypochrome Anämie auftreten. Ihr Ausmaß ist auch ein Aktivitätskriterium der Erkrankung. Im hochaktiven Schub einer RA kann es zu einer Leukozytose kommen, ebenso ist infolge der Akute-Phase-Reaktion eine Thrombozytenvermehrung möglich.

**Lymphatisches System:** Sehr selten kommt es bei schwerem (seropositiven) RA-Verlauf zum Felty-Syndrom.

**Augen:** Infolge verminderter Tränensekretion kann bei RA eine Keratokonjunktivitis sicca, eine unzureichende Benetzung der Hornhaut und der Bindehaut mit Tränenflüssigkeit (Syndrom des trockenen Auges) mit Entzündung der Hornhaut (Keratitis) und der Bindehaut (Konjunktivitis) auftreten. Seltener ist das Sjögren-Syndrom mit Entzündung der Speicheldrüsen bzw. serösen Drüsen im Kopf- und Halsbereich.

**Blutgefäße:** Bei schwerer Verlaufsform der RA können entzündliche Erkrankungen der Blutgefäße (Vaskulitiden) auftreten, entzündliche Infiltrate sind in vielen Gefäßen möglich und können zum Verschluss von Blutgefäßen führen, was letztendlich zu Organschäden verursacht.

**Haut:** Bei Befall größerer Gelenke kann es zu einer Hautatrophie, einem Rückgang des Unterhautfettgewebes kommen. Rheumaknoten treten bei 20–25 % der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf auf, bei Rheumaknoten handelt es sich um eine im Subkutangewebe vor allem an mechanischen Belastungsstellen auftretende herdförmige Entzündungsreaktion mit zentraler Nekrose. Als Komplikation kann es zu einer Ulzeration oder Superinfektion von Rheumaknoten kommen.

**Lunge:** Die Lunge hat eine bedeutende Stellung in der Entwicklung der RA. Zigarettenrauch und andere inhalative Noxen erhöhen die Citrullinierungsrate in den Geweben, was mit einem erhöhten Risiko zur Bildung von ACPA assoziiert ist (18). In der Lunge können Fibrosierungen, unspezifische Infiltrate und Pleuritiden auftreten.

*Herz:* Am Herz können bei einer RA alle Anteile, wie Perikard, Myokard, Endokard, Klappen, Koronararterien, beteiligt sein, klinische Symptome sind jedoch selten. Eine kardiale Beteiligung tritt meistens mit anderen extraartikulären Manifestationen auf. Aufgrund der systemischen Entzündung kommt es zu einer beschleunigten Atherosklerose.

*Leber:* Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase (GOT) und Alanin-Aminotransferase (GPT) während eines Schubes, häufiger kommt es zu einer medikamentös bedingten Transaminasenerhöhung durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) oder Kinase-Inhibitoren.

*Nieren:* Nierenschädigungen treten häufiger als Folge der medikamentösen RA-Therapie auf. Bei aktiver RA können Amyloidablagerungen in der Niere auftreten, nach langjährigem Verlauf kann es dadurch zu einer stark erhöhten Eiweißausscheidung und zum Nierenfunktionsverlust kommen.

*Muskulatur:* Aufgrund der RA kommt es zu einer Muskelatrophie und letztendlich zur Bewegungseinschränkung.

*Nervensystem:* Als Folge entzündlich bedingter Nervenkompressionen (z. B. Karpaltunnelsyndrom) sowie vaskulär trophischer Störungen kann es zu neurologischen Störungen kommen. Durch entzündliche Veränderungen der Wirbelsäule können neurologische Komplikationen, wie anteriore Atlasdislokation oder Inkontinenz auftreten. Parästhesien und Sensibilitätsstörungen, motorische und sensible Ausfallerscheinungen kommen ebenfalls vor. Sehr selten kommt es zu Bewusstseinsstörungen bei fortschreitender aktiver RA.

### **Symptomatik**

Die RA beginnt größtenteils schleichend, die Symptome entstehen über Wochen und Monate und sind anfänglich allgemein, wie Appetitlosigkeit, Schwäche oder Müdigkeit. Die Hauptsymptome der fortgeschrittenen RA sind Schmerzen, Müdigkeit, Druckempfindlichkeit, Morgensteifigkeit, Verlust der Beweglichkeit, Rötung und Schwellung der peripheren Gelenke und Gelenkdeformation vor allem der Hände und Füße. Daneben können auch die Schulter-, Ellenbogen-, Hüfte-, Knie-, und Sprunggelenke betroffen sein (50, 54). Die klinischen Merkmale der RA sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Klinische Merkmale der RA mit Gelenkbeteiligung (4, 54)

<b>Hauptsymptome</b>
<i>Allgemein:</i> Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber, Gewichtsverlust, Depression <i>Am Gelenk:</i> Gelenkschwellung, Gelenkschmerzen, Morgensteifigkeit, Schwäche, Deformierungen
<b>Kennzeichen</b>
<i>Im Frühstadium:</i> Berührungsempfindlichkeit, Verdickung der Gelenkschleimhäute, Erguss und Erythem <i>Im Spätstadium:</i> Verminderte Beweglichkeit, Ankylose und Subluxation
<b>Verteilung</b>
Meist symmetrisch; <i>sehr häufig:</i> Hand- und Fingergelenke, insbesondere die Metacarpo-Phalangeal- und proximale Interphalangeal-Gelenke <i>seltener:</i> Schulter-, Ellenbogen-, Hüfte-, Knie-, Sprung- und Zehengrundgelenke <i>außerdem:</i> Atlantodentalgelenk der Wirbelsäule

### Diagnostik

Das nachfolgende diagnostische Vorgehen wird anhand der deutschen S3-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ dargestellt (50). Um die RA sicher diagnostizieren zu können, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, ist ein einzelner Befund nicht ausreichend. Die Diagnosesicherung der RA besteht aus grundlegender Diagnostik wie Anamnese und körperlicher Untersuchung und wird ergänzt durch diagnostische Verfahren wie Labor und Bildgebung. Die Diagnostik folgt dabei einem Algorithmus, um insbesondere eine frühe Arthritis anhand von klinischen Untersuchungen und einfachen Zusatzuntersuchungen zu erkennen und Kriterien für die weitere Behandlung und Therapie zu definieren. Entscheidend ist dabei die RA von anderen degenerativen Gelenkerkrankungen abzugrenzen (50). Das Flussdiagramm (Abbildung 3-2) zeigt entsprechend der S3-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ (50) den vorgeschlagenen Diagnostikalgorithmus.

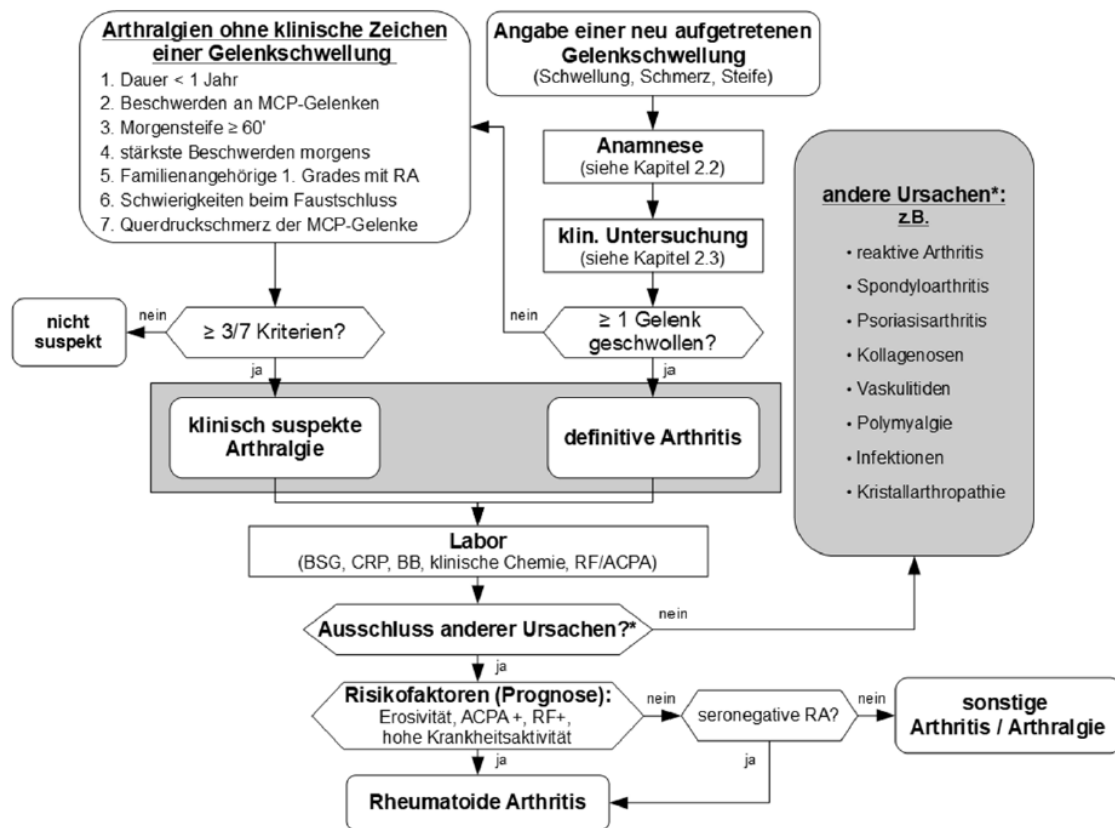


Abbildung 3-2: Diagnostischer Algorithmus bei Gelenkschwellung aus der S3-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ (50)

Abkürzungen: ACPA = Antikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide; BB = Blutbild; BSG = Blutsenkung; CRP = C-reaktives Protein; MCP-Gelenke = Metacarpophalangealgelenke (Fingergrundgelenke); RA = Rheumatoide Arthritis; RF = Rheumafaktor

### 1. Klinische Untersuchung/Anamnese

Für eine Verdachtsdiagnose RA werden folgende Parameter als maßgebend angesehen: Gelenkschwellungen ohne andere Ursache seit mindestens 6 Wochen, ein polyartikuläres symmetrisches Verteilungsmuster und eine Morgensteifigkeit von mindestens 60 Minuten. In Tabelle 3-5 sind die Kriterien übersichtlich dargestellt.

Tabelle 3-5: Klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen (50)

Anamnese	Körperliche Untersuchung
<b>Schmerz</b> - (Wo? Was? Wann? Seit wann?) <b>Gelenksteife</b> - insbes. Morgensteife ≥ 60 Minuten <b>Allgemeines Krankheitsgefühl</b> - bis hin zu subfebrilen Temperaturen	<b>Gelenkschwellung (ohne sonstige Ursache wie z. B. Trauma, Gicht)</b> - Differenzierung: Schwellung (RA verdächtig) oder knöcherne Auftreibung/Deformierung? - polyartikuläres, symmetrisches Verteilungsmuster in den Prädispositionsregionen (HG, MCP, PIP, MTP) <b>Bewegungseinschränkung (nicht durch andere Ursachen bedingt)</b> <b>extraartikuläre Manifestationen</b> - z. B. Hautveränderungen (z. B. Psoriasis), Augenentzündung (z. B. Skleritis, Vaskulitis, Rheumaknoten)
Abkürzungen: HG = Handgelenke; MCP = Metacarpophalangealgelenke; MTP = Metatarsophalangealgelenk; PIP = Proximale Interphalangealgelenke; RA = Rheumatoide Arthritis	

## 2. Labordiagnostik

Als maßgebend für eine RA gelten ausschließlich folgende Laborbefunde: Erhöhte BSG, erhöhtes CRP, Nachweis von RF und/oder Nachweis von ACPA. Alle weiteren Laboruntersuchungen dienen dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen bei entsprechendem Verdacht. Im frühen RA-Stadium empfiehlt sich die Bestimmung von RF und ACPA, da ein kleinerer Patientenanteil nur ACPA- oder RF-positiv ist (55). Zur Diagnosestellung und zur Prognoseabschätzung der RA sind RF und ACPA die wichtigsten rheumaserologischen Parameter, als Verlaufsparemeter der Erkrankung sind sie jedoch nicht geeignet (56).

Tabelle 3-6: Laboruntersuchungen bei RA (50)

<b>Blutsenkung (BSG)</b>	häufig erhöht bei (unbehandelter) RA, unspezifisch (auch bei Anämien, anderen entzündlichen Erkrankungen)
<b>C-reaktives Protein (CRP)</b>	quantitativ genauer und schneller im Verlauf als die BSG, reflektiert besser die sog. Akut-Phase-Reaktion (Krankheitsaktivität), genauso unspezifisch wie die BSG
<b>Blutbild</b>	bei länger dauernder aktiver Erkrankung: Entzündungsanämie (normochrom oder hypochrom, normozytär, Thrombozytose)
<b>IgM-Rheumafaktor (RF)</b>	positiv bei 65–80 % der RA-Patienten; 55–85 % bei ERA. Spezifität ca. 80 %, da auch bei Kollagenosen, Virushepatitiden, Malignomen und (selten) auch bei Normalpersonen nachweisbar

<b>Antikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide (ACPA)</b>	hochspezifisch für die RA (> 95 %) und dabei genauso sensitiv (64–86 %) wie der Rheumafaktor. Kann schon vor klinischer Manifestation einer RA positiv sein und ist bei Vorliegen einer frühen Arthritis hoch-prädiktiv für einen chronischen (RA) und prädiktiv für einen erosiven Verlauf.
<b>Urinuntersuchung</b>	Ausschluss einer Hämaturie, Proteinurie als Hinweis für andere Erkrankungen (z. B. Kollagenosen)
<b>Antinukleare-Ak (ANA)</b>	differentialdiagnostischer Hinweis für Kollagenosen (z. B. systemischer Lupus erythematoses, SLE), schwach positiv auch bei der RA oder Normalpersonen
<b>Antineutrophilen-Cytoplasma-Ak (ANCA)</b>	differentialdiagnostischer Hinweis für Vaskulitiden (z. B. Granulomatose mit Polyangiitis)
<b>HLA-B27</b>	differentialdiagnostischer Hinweis für Spondyloarthritis
<b>Harnsäure/ Gelenkpunktat</b>	Abgrenzung zur polyartikulären Gicht (selten) und infektiösen Arthritis (meist einzelne, große Gelenke)
Abkürzungen: ACPA = <i>Anti citrullinated peptide/protein antibodies</i> ; ANA = Antinukleare-Antikörper; ANCA = Cytoplasma-Antikörper; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP = C-reaktives Protein; ERA = <i>Early Rheumatoid Arthritis</i> ; HLA = <i>Human leukocyte antigen</i> ; IgM = Immunglobulin M; RA = Rheumatoide Arthritis; RF = Rheumafaktor; SLE = Systemischer Lupus Erythematoses.	

### 3. Bildgebende Diagnostik

Die Röntgenuntersuchung beider Hände und Füße ist essentieller Bestandteil der Primärdiagnostik der RA. Typische erosive Gelenkveränderungen in einem der Prädilektionsgelenke sind allein schon beweisend für eine RA. Eine frühe RA kann jedoch bei Fehlen dieses Krankheitszeichens nicht ausgeschlossen werden. Andere bildgebende Verfahren wie Szintigraphie, Gelenksonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) erlauben zum Teil die frühere Sicherung struktureller Gelenk- und Knochenveränderungen (Sonographie, MRT), bzw. die bessere Darstellung von Knochenstoffwechselveränderungen (MRT, Szintigraphie) oder Gelenkergüssen (Sonographie, MRT). Der Nachweis einer vermehrten Gefäßbildung in der proliferierten Gelenkschleimhaut mittels Power-Doppler sowie die MR-tomographische Darstellung eines Knochenödems in Gelenknähe gelten inzwischen als früheste Zeichen noch reversibler Veränderungen der RA. Die empfohlene bildgebende Diagnostik ist in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Bildgebende Diagnostik bei RA (50)

<b>Röntgen</b>	Bei klinischem Verdacht auf eine RA dorsovolare Aufnahmen (ggf. Schrägaufnahmen) von beiden Händen und Füßen als Ausgangsbefund für die weitere Verlaufsbeurteilung
<b>Sonographie</b>	Nachweis von Gelenkergüssen, synovialer Proliferation, Tenovaginitiden, Erosionen. Im Power-Doppler Nachweis einer vermehrten Vaskularisation der Synovialis In der Hand des erfahrenen Untersuchers vor allem aufgrund ihrer Verfügbarkeit und einfacheren Durchführbarkeit eine wichtige Ergänzung des klinischen Befundes
<b>Szintigraphie</b>	Nachweis und Verteilung von Zonen gesteigerten Knochenstoffwechsels unabhängig von deren Ursache (nicht spezifisch für RA) Indikationsstellung durch Rheumatologen
<b>MRT</b>	Hochsensitive und hochauflösende Bildgebung zu Struktur und Funktion von Knochen, Gelenken, Sehnen und Muskeln
Abkürzungen: MRT = Magnetresonanztomographie; RA = Rheumatoide Arthritis	

*RA-Diagnose anhand der 2010er ACR/EULAR Klassifikationskriterien*

Während eine etablierte RA einfach zu diagnostizieren ist, ist die Diagnose einer frühen, noch atypisch verlaufenden, RA schwieriger. Mit den im Jahr 2010 publizierten gemeinsamen Klassifikationskriterien der EULAR (*European League against Rheumatism*) und des ACR (*American College of Rheumatology*) ist eine frühzeitige Diagnose der RA möglich (siehe Tabelle 3-8) (57). Die Kriterien wurden entwickelt, weil Daten aus klinischen Studien die Wichtigkeit der frühen Initiierung einer krankheitsmodifizierenden Therapie zeigten.

Tabelle 3-8: 2010er ACR/EULAR Klassifikationskriterien der RA (31, 57)

Kriterien	Score	Erläuterung/Ausführung
<b>Gelenkbeteiligung (geschwollene/schmerzhafte Gelenke)*</b>		
1 großes Gelenk	0	Bewertung nach dem höchstmöglichen Score
2–10 große Gelenke	1	
1–3 kleine Gelenke (mit/ohne Beteiligung der großen Gelenke)	2	Alle peripheren Gelenke werden analysiert unter Berücksichtigung der Ausnahmen
4–10 kleine Gelenke (mit/ohne Beteiligung der großen Gelenke)	3	
> 10 Gelenke (mit mindestens einem kleinem Gelenk)	5	

Kriterien	Score	Erläuterung/Ausführung
<b>Serologie</b>		
Negativer Rheumafaktor und negative ACPA	0	ACPA und IgM-RF
Niedrig positiver Rheumafaktor oder niedrig positive ACPA	2	- negativ: $\leq$ ULN (Labor und Assay) - niedrig positiv: $>$ ULN und $\leq 3 \times$ ULN - hoch positiv: $> 3 \times$ ULN
Hoch positiver Rheumafaktor oder hoch positive ACPA	3	nur qualitativer RF: - positiv = niedrig positiv - im Zweifel negativ
<b>Akute-Phase-Reaktion</b>		
Normales CRP und normale BSG	0	CRP/BSG gemäß lokalem Standard zu erfassen (bei BSG muss Alter und Geschlecht berücksichtigt werden)
Abnormales CRP oder abnormales BSG	1	- 1 von 2 erhöht $\rightarrow$ Wertung positiv - wenn Befund nicht sicher beurteilbar $\rightarrow$ Wertung negativ
<b>Dauer der Symptome</b>		
$< 6$ Wochen	0	bezogen auf das Gelenk, was zum Zeitpunkt der Untersuchung am längsten betroffen ist (Patientenangabe)
$\geq 6$ Wochen	1	
Der Maximalwert = 10 Punkte, bei einem Gesamtscore $\geq 6$ Punkte liegt eine RA vor. *große Gelenke = Schulter, Ellenbogen, Hüftgelenk, Knie, Fußknöchel; kleine Gelenke = Handwurzel-, Metacarpophalangeal-, proximale Interphalangeal-, Metatarsophalangealgelenke		
Abkürzungen: ACPA = <i>Anti citrullinated peptide/protein antibodies</i> ; ACR = <i>American College of Rheumatology</i> ; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP = C-reaktives Protein; EULAR = <i>European League against Rheumatism</i> ; IgM = Immunglobulin M; RA = Rheumatoide Arthritis; RF = Rheumafaktor; ULN = <i>Upper limit of normal</i> .		

Im Gegensatz zu den lange Zeit gebräuchlichen ACR-Kriterien von 1987 (58) werden in den neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien klinische und serologische Merkmale (wie z. B. hochpositiver Rheumafaktor oder ACPA-Titer) berücksichtigt. Radiologische Gelenkveränderungen sind in den neuen Klassifikationskriterien nicht mehr enthalten, da bei Diagnosestellung noch kein Schaden vorliegen sollte. Auch Gelenke, die häufiger durch andere Erkrankungen, wie Arthrose oder Gicht, betroffen sind, wurden in den neuen Klassifikationskriterien nicht berücksichtigt. Typische erosive Gelenkveränderungen an mindestens 3 Gelenken, die radiologisch nachweisbar sind, reichen allerdings nach den neuen Klassifikationskriterien (unabhängig aller weiterer Befunde) aus, um eine RA zu klassifizieren (31).



Nach den neuen Klassifikationskriterien sollten Patienten mit sicherer, klinischer Synovitis in mindestens einem Prädilektionsgelenk, unter Ausschluss anderer Ursachen, auf das Vorliegen einer RA untersucht werden. Die Klassifikation der RA basiert dann auf Kriterien wie der Anzahl und der Größe der betroffenen Gelenke, die schmerzhaft und/oder geschwollen sind, den Laborparametern CRP, BSG, RF und ACPA und der Krankheitsdauer, die zwischen weniger als 6 Wochen und mindestens 6 Wochen unterschieden wird, wobei die Kriterien und die Ausprägung unterschiedlich gewichtet werden. Abhängig von den individuellen Ausprägungen dieser Kriterien werden Punktwerte für jedes Kriterium ermittelt und diese summiert. Bei einem Summenscore von mindestens 6 liegt eine RA vor, sofern eine andere ursächliche Erkrankung ausgeschlossen werden kann. Die Interpretation sollte durch einen rheumatologisch erfahrenen Arzt erfolgen, um insbesondere Differenzialdiagnosen sicher zu stellen. Die anhand der Klassifikationskriterien gestellte RA-Diagnose sollte im weiteren Krankheitsverlauf überprüft werden, da die Diagnose innerhalb eines Jahres in etwa 10 % aller festgestellten RA-Erkrankungen revidiert werden muss (59). Umgekehrt kann sich aber auch bei Patienten, die initial die Kriterien nicht erfüllen, im weiteren Verlauf eine typische RA entwickeln (60).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Tofacitinib in Kombination mit MTX im vorliegenden Nutzendossier sind erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Die Größe der Zielpopulation für Deutschland wird im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

### **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.*

### **Therapieziele**

Das Ziel der RA-Therapie ist eine an die individuelle Prognose adaptierte Behandlung, um ein optimales Therapieergebnis für den Betroffenen zu gewährleisten (50). „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 3-3 ist dargestellt, worin die Therapieziele in der RA bestehen.

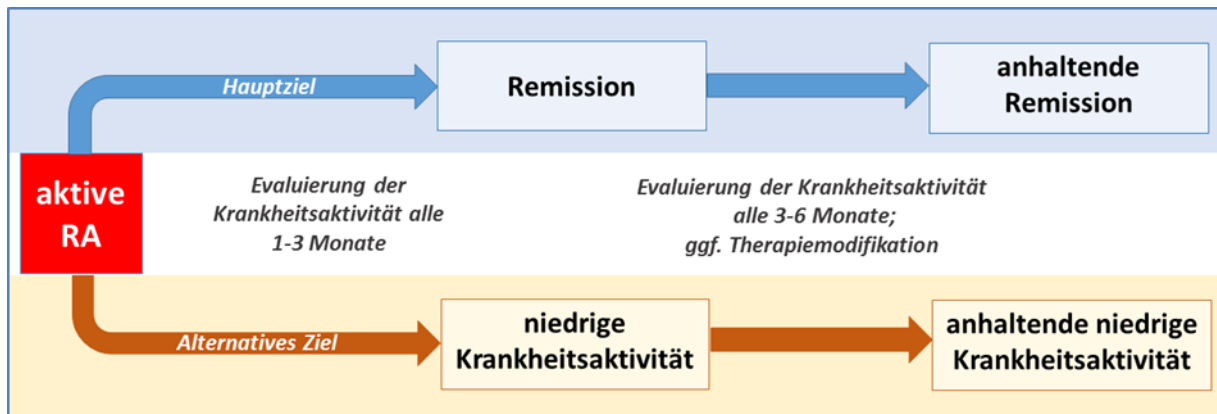


Abbildung 3-3: Therapiealgorithmus der RA „Treat to Target“ (eigene Darstellung nach (61))  
Abkürzungen: RA = Rheumatoide Arthritis

Therapieziel ist die adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität um eine Gelenkdestruktion und spätere irreversible körperliche Behinderung zu verhindern und dadurch eine möglichst normale Funktionalität und hohe Lebensqualität wieder herzustellen 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 (61).

### Medikamentöse Therapie und Therapielinien

Die RA führt bei den Betroffenen zu erheblichen physischen und psychischen Einschränkungen und mindert die Lebensqualität (1, 49, 50), zudem ist neben der Morbidität auch die Mortalität bei RA-Patienten erhöht (52). Bis heute gibt es keine verfügbaren Therapieoptionen, die eine Heilung ermöglichen, das RA-Therapieziel ist eine adäquate Kontrolle der Erkrankung und die Behandlung konzentriert sich dabei auf die vorübergehende oder anhaltende Abschwächung der Symptome (Remission) oder alternativ auf eine niedrige Krankheitsaktivität. Die Therapien sollen Symptome wie Gelenkschmerzen, Entzündungen und Funktionsverlust minimieren, die Lebensqualität aufrechterhalten und das Risiko von bleibenden Gelenkschäden und Behinderungen reduzieren (61-63). Die Behandlung der RA erfolgt dabei durch eine Kombination von nichtmedikamentöser Therapie, wie Physio- oder Ergotherapie, und medikamentöser Therapie, meist bestehend aus einer Kombination von schmerzhemmenden (NSAR, Analgetika), entzündungshemmenden Medikamenten (NSAR, Glukokortikoide) und krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs). Je nach Therapielinie (Erst-, Zweit- oder Drittlinientherapie) variieren die medikamentösen Behandlungsoptionen. NSAR und Analgetika werden vor allem zur symptomatischen Schmerzbehandlung zusätzlich zur DMARD-Therapie angewendet, Glukokortikoide dienen vor allem am Beginn der Erkrankung dazu, Entzündungen zu unterdrücken und werden im weiteren Verlauf in niedriger Dosierung parallel zur DMARD-Therapie zur Suppression der Krankheitsaktivität eingesetzt. In der medikamentösen Therapie der RA sind DMARDs derzeitiger therapeutischer Standard.

Unterschieden werden konventionelle synthetische (csDMARDs), biologische (bDMARDs) und zielgerichtete synthetische (tsDMARDs), wie in der folgenden Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Einteilung der DMARDs (modifiziert nach (64))

DMARD	Wirkstoffe
csDMARD	Methotrexat (MTX), Hydroxychloroquin, Leflunomid, Sulfasalazin, Azathioprin <sup>1</sup> , Ciclosporin A <sup>1</sup>
bDMARD	Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren (TNFi): Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab bDMARD mit abweichenden Wirkmechanismus: Abatacept (T-Zell-Kostimulationsinhibitor), Rituximab <sup>2</sup> (anti-CD20-Antikörper, B-Zelldepletion), Sarilumab (IL-6-Rezeptor-Blocker), Tocilizumab (IL-6-Rezeptor-Blocker) und Anakinra (IL-1-Rezeptor-Blocker)
tsDMARD	JAK-Inhibitoren: Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib <sup>3</sup> , Filgotinib <sup>3</sup>
<sup>1</sup> Azathioprin und Ciclosporin A kommen nur noch in Ausnahmefällen zur Anwendung. <sup>2</sup> Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA zugelassen. <sup>3</sup> Upadacitinib und Filgotinib sind in der aktuellen deutschen S2e-Leitlinie von 2018 noch nicht aufgeführt und wurden hier zusätzlich ergänzt. Abkürzungen: bDMARD = <i>Biological DMARD</i> ; CD = <i>Cluster of differentiation</i> ; csDMARD = <i>Conventional synthetic DMARD</i> ; DMARD = <i>Disease-modifying anti-rheumatic drugs</i> ; IL = <i>Interleukin</i> ; JAK = <i>Januskinase</i> ; MTX = <i>Methotrexat</i> ; TNFi = <i>Tumornekrosefaktor-Inhibitor</i> ; tsDMARD = <i>Targeted synthetic DMARD</i>	

Entsprechend der zuletzt in 2018 aktualisierten deutschen S2e-Leitlinie der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.“ (64) zur medikamentösen Behandlung der RA wird die folgende Abfolge von „Therapielinien“ zur Behandlung der RA beschrieben und empfohlen:

Nach Diagnosestellung wird in der Erstlinientherapie eine Monotherapie mit einem csDMARD (bevorzugt MTX) empfohlen. Falls MTX als primäres csDMARD nicht geeignet ist, sollten andere csDMARDs wie Leflunomid oder Sulfasalazin initial angewendet werden. Die primäre csDMARD-Therapie sollte von einer 3- bis 6-monatigen Glukokortikoidgabe begleitet werden. Ziel der Therapie ist das schnellstmögliche Erreichen einer Remission bzw. niedriger Krankheitsaktivität. Falls mit der Erstlinientherapie die Therapieziele nicht erreicht werden konnten, sollten Patienten als Zweitlinientherapie eine csDMARD-Kombinationstherapie erhalten. Diese Empfehlung bezieht sich auf die Patienten der im Abschnitt 3.1.1 beschriebenen Teilpopulation A, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben und bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen. Für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (z. B. hohe Entzündungsaktivität, positive Rheumaserologie, frühes Auftreten von Erosionen), die der Teilpopulation B zuzuordnen sind, wird dagegen die Kombination mit einem bDMARD oder

tsDMARD als Zweitlinientherapie empfohlen. Auch falls die Therapieziele trotz adäquater Dosierung nach Therapieversuchen mit zwei csDMARDs (als Monotherapie oder in Kombination) nicht erreicht wurden (ebenfalls Teilpopulation B), wird eine Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs empfohlen, wenn möglich in Kombination mit MTX. Werden auch unter einer bDMARD/tsDMARD-Therapie die Therapieziele nicht erreicht (Teilpopulation C), so sollte in der Drittlinientherapie von einem bDMARD auf ein anderes bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD bzw. von einem tsDMARD auf ein bDMARD gewechselt werden (64). Der Einsatz von Tofacitinib sowie der anderen tsDMARDs und bDMARDs wird somit nur für Patienten der Teilpopulationen B und C empfohlen, was auch dem Einsatz in der klinischen Praxis entspricht. In Teilpopulation A findet Tofacitinib gemäß Leitlinie keine Anwendung. Bei den Patienten in Teilpopulationen B und C muss zusätzlich eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden, da Tofacitinib nicht bei allen Patienten eingesetzt werden sollte. Eine Verordnung bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben, bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen wird aufgrund der Daten aus der Studie ORAL SURVEILLANCE nur dann empfohlen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (65).

### **Therapeutischer Bedarf**

Der therapeutische Bedarf ist aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 dargestellten, belastenden Symptomatik, der im Lauf der chronischen Erkrankung zunehmenden, zum Teil erheblichen physischen und psychischen Einschränkungen und der damit verbundenen verminderten Lebensqualität (1, 49, 50), und reduzierten Lebenserwartung (52) für Patienten mit RA sehr hoch.

Die RA ist eine nicht heilbare Erkrankung und das Behandlungsziel ist eine niedrige Krankheitsaktivität, die nur zwei Drittel aller RA-Patienten erreichen (66). Ungefähr 20-30 % der RA-Patienten sind refraktär und sprechen nicht auf die aktuellen Therapieoptionen an (67, 68). Folglich kann mit den verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung der RA nicht für alle RA-Patienten eine stabile Krankheitskontrolle erreicht werden.

Das Einsatzgebiet von Tofacitinib beschränkt sich, wie im vorhergehenden Abschnitt "Medikamentöse Therapie und Therapielinien" beschrieben, auf die Patienten der Teilpopulationen B und C. Diese Patienten kommen für eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD oder tsDMARD in Frage (Teilpopulation B) oder für einen Wechsel ihrer bDMARD oder tsDMARD-Therapie (Teilpopulation C). 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.

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 durch 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 TNFi) (69). Demnach besteht ein Bedarf an neuen 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 reduzieren oder vermeiden und die Therapietreue erhöhen.

### 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.*

Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs 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 (70).

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der mittelschweren bzw. schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten 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. Im Rahmen dieser Dokumentation wird jeder ambulant behandelte Patient mit einer entzündlich-rheumatischen Krankheit einmal pro Jahr erfasst. Die Kerndokumentation ist somit ein wertvolles Instrument der Erfassung, Bewertung und Überprüfung von Prozessen und Ergebnissen der rheumatologischen Versorgung in Deutschland (71). Die Erhebung umfasste 4.888 Patienten mit einer gesicherten RA-Diagnose aus 12 teilnehmenden Einrichtungen (Stand 2019) (72).

Bei den im folgenden Abschnitt angegebenen Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Zahlen.

## **Prävalenz**

Die Prävalenz der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis in Deutschland wird im Folgenden in vier Teilschritten hergeleitet.

### *Schritt 1: Gesamtbevölkerung in Deutschland*

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland wird vom statistischen Bundesamt mit 83.190.556 Personen (Stand 30.9.2020) angegeben (73).

### *Schritt 2: Erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland*

Der Anteil der Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) an der deutschen Gesamtbevölkerung beträgt gemäß der aktuellsten Angabe (2019) des statistischen Bundesamt 83,6 % (74). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung von 83.190.556 Personen entspricht dies 69.547.305 Erwachsenen.

### *Schritt 3: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit RA*

In der jüngsten Ausgabe „Gesundheit in Deutschland“ des Robert Koch-Instituts (RKI) wird die Prävalenz der RA für Deutschland mit 0,5 % bis 0,8 % angegeben (3). Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland nimmt auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten im Jahr 2014 mit einer epidemiologischer Prävalenz von 1,2 % einen etwas höheren Wert an (75).

In Übereinstimmung mit den kürzlich durchgeführten Nutzenbewertungen in der Indikation RA (76, 77) wird der Wert von 0,5 % als Untergrenze und der Wert von 1,2 % als Obergrenze für die Prävalenz der RA in Deutschland angenommen (3, 75). Bezogen auf die in Schritt 2 hergeleitete Anzahl von 69.547.305 Erwachsenen ergibt sich hieraus eine Spanne von 347.737 bis 834.568 erwachsenen Patienten mit RA in Deutschland.

### *Schritt 4: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA*

In der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums aus dem Jahr 2021 (Datenstand 2019) beträgt der Anteil der RA-Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Erkrankung 57,8 % (mittelschwer: 47,5 %, schwer: 10,3 %) (72). Bezogen auf die Spanne von 347.737 bis 834.568 Patienten aus Schritt 3, ergeben sich 200.992 bis 482.380 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA in Deutschland (78).

## **Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede**

In der Kerndokumentation aus dem Jahr 2021 (Datenstand: 2019) wurde die Population der 4.888 Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Alter stratifiziert: Der höchste Anteil von Patienten mit rheumatoider Arthritis lag in den Altersgruppen zwischen 61-70 Jahren (26,6 %) und zwischen 71-80 Jahren (24,3 %). In der Altersgruppe von 51-60 Jahren betrug der Anteil der Patienten 22,4 %. Der Anteil der über 80-Jährigen betrug 9,9 % an der Gesamtpopulation, 16,8 % entfallen auf die Altersgruppe der unter 51-Jährigen (72).

Insgesamt sind Frauen deutlich häufiger von rheumatoider Arthritis betroffen als Männer: Laut Kerndokumentation beträgt der Anteil betroffener Frauen an der Gesamtpopulation 74,5 %, der Anteil der Männer hingegen 25,5 % (72).

Die Ergebnisse zur Alters- und Geschlechtsverteilung in der Kerndokumentation stimmen mit den Ergebnissen des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland überein, das in einer Studie bundesweite vertragsärztliche Abrechnungsdaten von ca. 600.000 Patienten mit rheumatoider Arthritis pro Jahr aus den Jahren 2009-2015 ausgewertet hat (75).

### **Gewichtsspezifische Unterschiede**

Anhand einer Auswertung der Daten von Patienten mit RA, die vom bundesweiten deutschen Netzwerk METARTHROS (*Metabolic impact on joint and bone disease*) durchgeführt wurde (1.207 Patienten aus der Kohortenstudie CAPEA, 12.230 Patienten aus dem Register RABBIT, 3.424 Patienten aus der Nationalen Datenbank und 6.202 Bevölkerungskontrollen), wurde im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in allen untersuchten Kohorten mit RA eine höhere Prävalenz von Adipositas beobachtet (79).

### **Inzidenz**

Die Inzidenz der RA wird für Deutschland mit 0,04-0,08 % angegeben (75, 80). Die Arbeit von Zink et al. bezieht sich dabei auf eine Angabe aus Schweden (81) sowie eine Untersuchung aus den USA (82). Die Obergrenze von 0,08 % beruht auf dem Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland aus dem Jahr 2014 (75). Damit ist die Spanne von 0,04-0,08 % für Deutschland sehr aktuell und plausibel.

In Deutschland leben im Jahr 2020 schätzungsweise 69.547.305 Erwachsene (73, 74). Hieraus ergibt sich eine erwartete Anzahl von 27.819-55.638 Neuerkrankungen pro Jahr (78).

*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 die Angabe von Quellen.*

Es kann davon ausgegangen werden, dass in den nächsten Jahren die bereits beschriebene Prävalenz der RA von 0,5-1,2 % in der erwachsenen Bevölkerung weitestgehend gleich bleiben wird. Zwar können Veränderungen der demographischen Struktur hin zu höherem Alter in der deutschen Bevölkerung sowie weitere zu berücksichtigende Faktoren wie etwa Übergewicht (82), Rauchen und weitere Umwelt- und Ernährungsfaktoren zu einer leichten Zunahme der Prävalenz der RA in den kommenden fünf Jahren führen, deren Zusammenwirken kann jedoch schwer vorhergesagt werden. Es werden insgesamt keine hohen Steigerungsraten erwartet. 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 keine relevanten Veränderungen in den Anteilen der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland sowie der mittelschwer bis schwer erkrankten RA-Patienten erwartet wird.

Tabelle 3-10: Prognose der Prävalenz der mittelschweren bis schweren RA bei erwachsenen Patienten in Deutschland für 2021 bis 2026 – eigene Extrapolation

<b>Jahr</b>	<b>Gesamtbevölkerung</b>	<b>Prävalente Patienten</b>
<b>2021</b>	83.494.000	201.725-484.140
<b>2022</b>	83.591.000	201.959-484.702
<b>2023</b>	83.654.000	202.112-485.067
<b>2024</b>	83.681.000	202.177-485.224
<b>2025</b>	83.672.000	202.155-485.172
<b>2026</b>	83.627.000	202.046-484.911

Abkürzungen: RA = Rheumatoide Arthritis  
Quellen: (78, 83)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) <b>Zielpopulation</b>	119.270 - 286.247	105.077 - 252.184
Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) <b>Teilpopulation A</b>	10.603 - 31.049	9.341 - 27.354
Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) <b>Teilpopulation B</b>	76.969 - 190.327	67.810 - 167.678
Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) <b>Teilpopulation C</b>	26.478 - 63.547	23.327 - 55.985
<p><b>Teilpopulation A:</b> 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><b>Teilpopulation B:</b> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs angezeigt ist</p> <p><b>Teilpopulation C:</b> 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>Abkürzungen: bDMARD = <i>Biological DMARD</i>; csDMARD = <i>Conventional synthetic DMARD</i>; DMARD = <i>Disease-modifying anti-rheumatic drug</i>; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; RA = Rheumatoide Arthritis; tsDMARD = <i>Targeted synthetic DMARD</i></p> <p>Quelle:(78)</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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.*

Zur Ableitung der Patientenzahl in der Zielpopulation sowie in den Teilpopulationen A, B und C sind mehrere Schritte erforderlich, auf die im Folgenden im Detail eingegangen wird. Die Berechnung der Anzahl von 200.992 bis 482.380 erwachsenen Patienten mit

mittelschwerer bis schwerer RA wurde bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben und stellt die Basis für die Ableitung der Zielpopulation dar.

***Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben***

*Schritt 1: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die mindestens mit einem DMARD behandelt werden*

In einer Auswertung von Querschnittsdaten aus der Kerndokumentation aus den Jahren 2012 bis 2016 hatten von 10.289 Patienten 53 % eine mittelschwere und 13 % eine schwerer RA (84). Dies entspricht demnach 66 % (6.791 Patienten) mit mittelschwerer bis schwerer RA. Eine DMARD-Behandlung erhielten 8.773 Patienten, von denen wiederum 55 % eine mittelschwere und 14 % eine schwere RA hatten. Dies entspricht 69 % (6.053 Patienten). Somit erhielten 6.053 von 6.791 Patienten (89,1 %) mit mittelschwerer bis schwerer RA eine DMARD-Behandlung. Wendet man diesen Anteil von 89,1 % auf die Spanne von 200.992 bis 482.380 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA an, ergeben sich 179.084 bis 429.801 Patienten, die mit mindestens einem DMARD behandelt werden.

*Schritt 2: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Zielpopulation)*

Anhand der Daten aus der Kerndokumentation lässt sich der Anteil an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA ermitteln, die eine Monotherapie mit MTX erhalten (33,4 %) (72). Dies entspricht denjenigen Patienten, die zuvor therapienaiv waren und eine Erstlinientherapie erhalten. Alle anderen Patienten (66,6 %) sind somit den späteren Therapielinien (2L+) zuzuordnen und entsprechen den Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Bezogen auf die in Schritt 1 berechnete Spanne von 179.084 bis 429.801 Patienten, ergeben sich 119.270 bis 286.247 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Zielpopulation).

*GKV-Versicherte in der Zielpopulation*

Für die Berechnung der Anzahl an GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Tofacitinib wird die Anzahl gesetzlich krankenversicherter Personen inklusive mitversicherter Angehöriger (73.274.131 Personen, Jahresdurchschnitt 2020) herangezogen (85). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland (83.190.556 Personen, Stichtag 30.9.2020) (73) ergibt sich ein Anteil von 88,1 %. Wendet man diesen Anteil auf die in Schritt 2 berechnete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation an, ergibt sich eine Anzahl GKV-versicherter Patienten in der Zielpopulation von 105.077 bis 252.184 Patienten (78).

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

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

Für die Ableitung der Anzahl an Patienten in Teilpopulation A wird zunächst der Anteil derjenigen Patienten bestimmt, die mit einem csDMARD (ohne MTX-Monotherapie) behandelt werden. Aus den Daten der Kerndokumentation lassen sich Anteilswerte an der Zielpopulation von 15,5 % (csDMARD ohne MTX als Monotherapie) und 10,7 % (csDMARD in Kombinationstherapie, inklusive MTX) berechnen, in Summe 26,2 % (72). Bezogen auf die Zielpopulation von 119.270 bis 286.247 Patienten entspricht dies 31.249 bis 74.997 Patienten.

*Schritt 1.2: Anteil der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD angesprochen haben*

Analog zum Vorgehen in vorherigen Dossiers in der Indikation RA wird ein Anteil von 10 % für diejenigen Patienten angenommen, die csDMARD (ohne MTX-Monotherapie) in der Erstlinie erhalten, sodass im Umkehrschluss 90 % aller Verordnungen von csDMARD (ohne MTX-Monotherapie) in der Zweitlinie erfolgen, bei Patienten, die auf eine vorherige Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprachen (86, 87).

Bezogen auf die in Schritt 1.1 berechnete Anzahl an Patienten (31.249 bis 74.997) ergeben sich damit 28.124 bis 67.497 Patienten.

*Schritt 1.3: Anteil der Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren*

Als Surrogat für das Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren wird das Vorhandensein eines positiven RF herangezogen. Angaben zum Anteil an RF-positiven RA-Patienten sind sowohl in der Kerndokumentation als auch einer Publikation zur CAPEA-Studie zu entnehmen (88). Aus den Daten der Kerndokumentation lässt sich ein Anteil von 62,3 % berechnen, in der CAPEA-Studie betrug der Anteil von 54,0 %. Für den Anteil der Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren ergibt sich somit eine Spanne von 37,7-46,0 %.

Bezogen auf die in Schritt 1.2 berechnete Anzahl an Patienten (28.124 bis 67.497) ergeben sich damit 10.603 bis 31.049 Patienten.

*GKV-Versicherte in Teilpopulation A*

Für die Berechnung der Anzahl an GKV-Versicherten in Teilpopulation A wird der weiter oben bereits berechnete Anteil von 88,1 % GKV-Versicherten herangezogen. Wendet man diesen Anteil auf die in Schritt 1.3 berechnete Anzahl der Patienten an, ergibt sich eine Anzahl GKV-versicherter Patienten in Population A von 9.341 bis 27.354 Patienten (78).

***Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs angezeigt ist******Schritt 2.1: Anteil der Patienten, die mit csDMARD behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie)***

Für die Ableitung der Anzahl an Patienten in Teilpopulation B wird zunächst analog zur Ableitung von Teilpopulation A der Anteil derjenigen Patienten herangezogen, die mit einem csDMARD (ohne MTX-Monotherapie) behandelt werden (26,2 %). Bezogen auf die Zielpopulation von 119.270 bis 286.247 Patienten entspricht dies 31.249 bis 74.997 Patienten.

***Schritt 2.2: Anteil der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD angesprochen haben***

Analog zur Ableitung von Teilpopulation A wird ein Anteil von 90 % für die Patienten angenommen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD angesprochen haben (86, 87). Bezogen auf die in Schritt 2.1 berechnete Anzahl an Patienten (31.249 bis 74.997) ergeben sich damit 28.124 bis 67.497 Patienten.

***Schritt 2.3: Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren***

Der Anteil an Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (RF-positive Patienten) wurde bereits in Schritt 1.3 der Ableitung für Teilpopulation A berechnet (54,0 % bis 62,3 %).

Bezogen auf die in Schritt 2.2 berechnete Anzahl an Patienten (28.124 bis 67.497) ergeben sich damit 15.187 bis 42.051 Patienten.

***Schritt 2.4: Anteil der Patienten, die erstmalig mit bDMARDs/tsDMARDs behandelt werden***

Aus den Daten der Kerndokumentation lässt sich ein Anteil an der Zielpopulation von 74 % für die Patienten, die mit einem bDMARD oder tsDMARD behandelt werden, berechnen (72). Dieser Anteil umfasst sowohl Patienten, die erstmalig eine bDMARD/tsDMARD-Therapie erhalten, als auch Therapiewechler von einer anderen bDMARD/tsDMARD-Therapie. In der Literatur wird ein Anteil von 30 % Therapiewechlern beschrieben, der hier für die Berechnung herangezogen wird (89, 90). Der Anteil von 74 % wird daher um 30 % reduziert, woraus sich ein Anteil von 51,8 % für die Patienten in der Zielpopulation ergibt, die erstmalig mit einem bDMARD/tsDMARD behandelt werden.

Bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation (119.270 bis 286.247) ergeben sich damit 61.782 bis 148.276 Patienten.

***Summe aus Schritt 2.3 und Schritt 2.4***

Die Summierung der Schritte 2.3 und 2.4 ergibt insgesamt eine Spanne von 76.969 bis 190.327 Patienten in Teilpopulation B.

***GKV-Versicherte in Teilpopulation B***

Für die Berechnung der Anzahl an GKV-Versicherten in Teilpopulation B wird der weiter oben bereits berechnete Anteil von 88,1 % GKV-Versicherten herangezogen. Wendet man diesen Anteil auf die Summe der in Schritt 2.3 und 2.4 berechneten Anzahl der Patienten an, ergibt

sich eine Anzahl GKV-versicherter Patienten in Population B von 67.810 bis 167.678 Patienten (78).

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

*Schritt 3.1: Anteil der Patienten, die mit bDMARDs/tsDMARDs behandelt werden*

Wie schon bei der Ableitung von Teilpopulation B beschrieben, lässt sich aus den Daten der Kerndokumentation ein Anteil an der Zielpopulation von 74 % für die Patienten, die mit einem bDMARD oder tsDMARD behandelt werden, berechnen (72). Im Gegensatz zu Teilpopulation B werden hiervon nun die 30 % Therapiewechsler betrachtet und nicht die Patienten, die erstmalig eine bDMARD/tsDMARD-Therapie erhalten (89, 90). Es ergibt sich somit ein Anteil von 22,2 % für die Patienten in der Zielpopulation, die auf eine bDMARD/tsDMARD-Therapie wechseln.

Bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation (119.270 bis 286.247) ergeben sich damit 26.478 bis 63.547 Patienten.

*GKV-Versicherte in Teilpopulation C*

Für die Berechnung der Anzahl an GKV-Versicherten in Teilpopulation C wird der weiter oben bereits berechnete Anteil von 88,1 % GKV-Versicherten herangezogen. Wendet man diesen Anteil auf die in Schritt 3.1 berechnete Anzahl der Patienten an, ergibt sich eine Anzahl GKV-versicherter Patienten in Population C von 23.327 bis 55.985 Patienten (78).

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) <b>Zielpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf ein oder mehrere DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Kein Zusatznutzen nachgewiesen	105.077-252.184
Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) <b>Teilpopulation A</b>	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	Kein Zusatznutzen nachgewiesen	9.341-27.354
Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) <b>Teilpopulation B</b>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs angezeigt ist	Kein Zusatznutzen nachgewiesen	67.810-167.678
Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) <b>Teilpopulation C</b>	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	23.327-55.985
Abkürzungen: bDMARD = <i>Biological DMARD</i> ; csDMARD = <i>Conventional synthetic DMARD</i> ; DMARD = <i>Disease-modifying anti-rheumatic drug</i> ; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MTX = Methotrexat; RA = Rheumatoide Arthritis; tsDMARD = <i>Targeted synthetic DMARD</i>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-12 ergeben sich direkt aus der vorstehenden Ableitung der Patientenzahlen im Abschnitt 3.2.4.

### 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.*

#### Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) und Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde eine einfache Handsuche zur Identifizierung geeigneter Fachpublikationen durchgeführt. Des Weiteren wurden die aktuellen nationalen sowie internationalen Leitlinien und Angaben des Robert Koch-Instituts herangezogen.

#### Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3)

Grundlage der Beschreibung der Epidemiologie waren die Daten des Robert Koch-Instituts aus der Gesundheitsberichterstattung von 2015 und Auswertungen aus der aktuellen Kerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums (2021; Datenstand 2019). Des Weiteren wurden vorhergehende frühe Nutzenbewertungen und die dazugehörigen G-BA-Beschlüsse berücksichtigt sowie eine Handsuche nach Publikationen zur Epidemiologie in der Indikation Rheumatoide Arthritis durchgeführt. Die Bestimmung der Bevölkerungsgröße in

Deutschland und des Anteils erwachsener Patienten erfolgte auf der Grundlage verfügbarer Daten des Statistischen Bundesamtes.

### Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen (Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5)

Zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde insbesondere auf die Daten der Kerndokumentation 2021 zurückgegriffen. Diese Daten wurden um relevante Quellen ergänzt, welche mittels einer Handsuche identifiziert worden waren. Weitere zentrale Quellen zur Ermittlung der Patienten in der Zielpopulation waren Daten des Bundesgesundheitsministeriums zur Gesetzlichen Krankenversicherung (2020) sowie Daten des Statistischen Bundesamts zum Bevölkerungsstand in Deutschland.

### **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. Zink A, Minden K, List SM. Heft 49. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rheumatische\\_erkr.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rheumatische_erkr.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 06.06.2021]
2. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V. Rheumatoide Arthritis 2021. Verfügbar unter: <https://www.rheuma-liga.de/rheuma/krankheitsbilder/rheumatoide-arthritis>. [Zugriff am: 06.06.2021]
3. Robert Koch Institut (RKI). Gesundheit in Deutschland, Kapitel 2 "Wie steht es um unsere Gesundheit", Abschnitt 2.6.4: Rheumatoide Arthritis. 2015. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 06.06.2021]
4. Karonitsch T. Rheumatoide Arthritis (RA). Wien Klin Wochenschr. 2016;1-10.
5. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh). Rheuma in Zahlen - Betroffene Menschen in Deutschland. 2021. Verfügbar unter: <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html>. [Zugriff am: 06.06.2021]
6. Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, Kotter I, Hoese G, Pfafflin A, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. Ann Rheum Dis. 2015;74(4):738-45.
7. van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, Huizinga TW, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009;60(4):916-23.



8. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):30-7.
9. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research.* 2002;4 Suppl 3:S265-72.
10. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38-46.
11. Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, Raychaudhuri S, Klareskog L, Askling J. Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):183-9.
12. Jiang X, Frisell T, Askling J, Karlson EW, Klareskog L, Alfredsson L, et al. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2015;67(2):352-62.
13. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England).* 2016;388(10055):2023-38.
14. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet.* 2010;42(6):508-14.
15. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England).* 2010;376(9746):1094-108.
16. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine.* 1978;298(16):869-71.
17. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30(11):1205-13.
18. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine.* 2011;365(23):2205-19.
19. McMichael AJ, Sasazuki T, McDevitt HO, Payne RO. Increased frequency of HLA-Cw3 and HLA-Dw4 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1977;20(5):1037-42.
20. Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A, Kochi Y. Genetic studies of rheumatoid arthritis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2015;91(8):410-22.
21. Newton JL, Harney SM, Wordsworth BP, Brown MA. A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. *Genes and immunity.* 2004;5(3):151-7.
22. Perricone C, Ceccarelli F, Valesini G. An overview on the genetic of rheumatoid arthritis: a never-ending story. *Autoimmun Rev.* 2011;10(10):599-608.
23. Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Dorner T. Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2010;9(6):431-5.
24. Jones JE, Causey CP, Knuckley B, Slack-Noyes JL, Thompson PR. Protein arginine deiminase 4 (PAD4): Current understanding and future therapeutic potential. *Current opinion in drug discovery & development.* 2009;12(5):616-27.
25. Suzuki T, Ikari K, Yano K, Inoue E, Toyama Y, Taniguchi A, et al. PADI4 and HLA-DRB1 are genetic risks for radiographic progression in RA patients, independent of ACPA status: results from the IORRA cohort study. *PLoS one.* 2013;8(4):e61045.

26. Balandraud N, Picard C, Reviron D, Landais C, Toussirot E, Lambert N, et al. HLA-DRB1 genotypes and the risk of developing anti citrullinated protein antibody (ACPA) positive rheumatoid arthritis. *PloS one*. 2013;8(5):e64108.
27. McDonagh JE, Dunn A, Ollier WE, Walker DJ. Compound heterozygosity for the shared epitope and the risk and severity of rheumatoid arthritis in extended pedigrees. *British journal of rheumatology*. 1997;36(3):322-7.
28. Wagner U, Kaltenhauser S, Sauer H, Arnold S, Seidel W, Hantzschel H, et al. HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):341-51.
29. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):70-81.
30. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):835-41.
31. Schneider M. Rheumatoide Arthritis. 6. vollständig überarbeitete Auflage. *Rheumatologie - Diagnostik - Klinik - Therapie* 2014:134-58.
32. Millar K, Lloyd SM, McLean JS, Batty GD, Burns H, Cavanagh J, et al. Personality, socio-economic status and inflammation: cross-sectional, population-based study. *PloS one*. 2013;8(3):e58256.
33. Callahan LF, Pincus T, Huston JW, 3rd, Brooks RH, Nance EP, Jr., Kaye JJ. Measures of activity and damage in rheumatoid arthritis: depiction of changes and prediction of mortality over five years. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association*. 1997;10(6):381-94.
34. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):184-91.
35. Alvarez-Lafuente R, Fernandez-Gutierrez B, de Miguel S, Jover JA, Rollin R, Loza E, et al. Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1357-9.
36. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(1):35-45.
37. Chizzolini C, Dayer JM, Miossec P. Cytokines in chronic rheumatic diseases: is everything lack of homeostatic balance? *Arthritis research & therapy*. 2009;11(5):246.
38. Bingham CO, 3rd. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2002;65:3-9.
39. McInnes IB, Liew FY. Cytokine networks—towards new therapies for rheumatoid arthritis. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2005;1(1):31-9.
40. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature reviews Immunology*. 2007;7(6):429-42.
41. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nature reviews Drug discovery*. 2003;2(6):473-88.
42. Walker JG, Smith MD. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(9):1650-3.

43. O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, Stephenson SE, Ward AC. Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Molecular immunology*. 2007;44(10):2497-506.
44. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological reviews*. 2009;228(1):273-87.
45. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2007;178(5):2623-9.
46. Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL<sup>®</sup>) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 2014;37(4):317-24.
47. Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A. 3.2 Chronisch entzündliche Krankheitsbilder. *Praktische Rheumatologie*. Springer Vienna. 2012.
48. Hammer M. Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritits). 9. Auflage. 2017. Verfügbar unter: [https://www.rheumaliga.de/fileadmin/user\\_upload/Dokumente/Mediencenter/Publikationen/Merkblaetter/1\\_2\\_Rheumatoide\\_Arthritis.pdf](https://www.rheumaliga.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/Mediencenter/Publikationen/Merkblaetter/1_2_Rheumatoide_Arthritis.pdf). [Zugriff am: 06.06.2021]
49. Rheumatoid Arthritis Working Group (RACGP). Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. 2009. Verfügbar unter: [http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Musculoskeletal/racgp\\_ra\\_guideline.pdf](http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Musculoskeletal/racgp_ra_guideline.pdf). [Zugriff am: 06.06.2021]
50. Schneider M, Baseler G, Funken O, Heberger S, Kiltz U, Klose P, et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Überarbeitung vom Dezember 2019. 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-002l\\_S3\\_Fruehe\\_Rheumatoide-Arthritis-Management\\_2019-12\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Fruehe_Rheumatoide-Arthritis-Management_2019-12_01.pdf). [Zugriff am: 06.06.2021]
51. Zink A, Huscher D, Schneider M. Wie leitliniengerecht ist die rheumatologische Versorgung? Anspruch und Wirklichkeit. *Z Rheumatol*. 2010;69(4):318-26. Wie leitliniengerecht ist die rheumatologische Versorgung? : Anspruch und Wirklichkeit.
52. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2010-9.
53. Siegmeth W, Eberl G. Organmanifestationen und Komplikationen bei der chronischen Polyarthritits. Basel: Documenta Ciba-Geigy; 1976.
54. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9285):903-11.
55. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012 - Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. *Z Rheumatol*. 2012;71:592–603.
56. Gossec L, Paternotte S, Combe B, Meyer O, Dougados M. Repeated anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor assessment is not necessary in early arthritis: results from the ESPOIR cohort. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(1):41-6.
57. 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. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.

58. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.
59. van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):37-42.
60. Schneider M, Krüger K. Rheumatoide Arthritis - Frühdiagnose und Krankheitskontrolle. *Dtsch Ärztebl.* 2013;110(27-28):477-84.
61. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3-15.
62. Barton JL. Patient preferences and satisfaction in the treatment of rheumatoid arthritis with biologic therapy. *Patient Prefer Adherence.* 2009;3:335-44.
63. Bykerk V. Unmet needs in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology Supplement.* 2009;82:42-6.
64. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.: S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. 2018. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-0041\\_S2e\\_Therapie\\_rheumatoide\\_Arthritits\\_krankheitsmod\\_Med\\_2018-10\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-0041_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf). [Zugriff am: 07.06.2021]
65. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief vom 06.07.2021 zu XELJANZ® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. 2021.
66. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England).* 2007;46(6):975-9.
67. Smolen JS, Landewé 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;79(6):685-99.
68. Bécède M, Alasti F, Gessl I, Haupt L, Kerschbaumer A, Landesmann U, et al. Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2019;49(2):211-7.
69. Wolfe F, Michaud K. Resistance of rheumatoid arthritis patients to changing therapy: discordance between disease activity and patients' treatment choices. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2135-42.
70. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten, 11 mg Retardtabletten, 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: August 2021.
71. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ). Rheumatologische Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren (Methodik). 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: 11.06.2021]

72. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Callhoff J, Thiele K. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2019). 2021.
73. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020. 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 11.06.2021]
74. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011). 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>. [Zugriff am: 11.06.2021]
75. Steffen A, Holstiege J, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland: eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/08 [online]. 2017. Verfügbar unter: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=85>. [Zugriff am: 10.06.2021]
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-509\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_TrG.pdf). [Zugriff am: 05.07.2021]
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Filgotinib (Rheumatoide Arthritis). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7451/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Filgotinib\\_D-590\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7451/2021-04-15_AM-RL-XII_Filgotinib_D-590_TrG.pdf). [Zugriff am: 05.07.2021]
78. Pfizer Pharma GmbH. Herleitung der Zielpopulation für Tofacitinib. 2021.
79. 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 research & therapy. 2016;18:149.
80. Zink A. Versorgungsforschung in der Rheumatologie. Aktueller Stand. Z Rheumatol. 2014;73(2):115-22. Versorgungsforschung in der Rheumatologie. Aktueller Stand.
81. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Askling J. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(6):870-8.
82. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, 3rd, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(1):71-7.
83. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung: Variante-01: Geburten und LE moderat, WS niedrig (G2L2W1). 2021. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0001#abreadcrumb>. [Zugriff am: 14.07.2021]

84. Thiele K, Callhoff J, Eidner T, Hoese G, Karberg K, Wassenberg S, et al. Welche Patienten mit rheumatoider Arthritis erhalten keine DMARD-Therapie? Eine Analyse von Daten der Kerndokumentation. Zeitschrift für Rheumatologie. 2020;79(2):153-9.
85. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020. 2020. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statis\\_tiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis_tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf). [Zugriff am: 15.06.2021]
86. Gilead Sciences GmbH. Filgotinib (Jyseleca®). 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. Modul 3A. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4086/2020-10-14\\_Modul3A\\_Filgotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4086/2020-10-14_Modul3A_Filgotinib.pdf). [Zugriff am: 01.07.2021]
87. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Upadacitinib (RINVOQ®). Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Modul 3 A. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3483/2020-01-16\\_Modul3A\\_Upadacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3483/2020-01-16_Modul3A_Upadacitinib.pdf). [Zugriff am: 01.07.2021]
88. 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 Früharthritiskohortenstudie CAPEA.
89. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis research & therapy. 2009;11 Suppl 1:S1.
90. 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 3-20 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 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tofacitinib (+ MTX)	A/B/C	5 mg oral zweimal täglich als Tablette	365	1
<b>Kombinationspartner zbAM und ZVT</b>				
Methotrexat (MTX)	B/C	Initialdosis: 7,5 mg einmal wöchentlich oral als Tablette Erhaltungsdosis: Je nach Krankheitsaktivität kann bei guter Verträglichkeit die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg gesteigert werden. Eine Wochendosis von 20 mg soll nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte – soweit möglich – die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis.	52,1	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Methotrexat (MTX)	A	Siehe MTX als Kombinationspartner	52,1	1
Leflunomid	A	1 x täglich 10-20 mg p. o. (kontinuierlich)	365	1
Sulfasalazin	A	2-3 x täglich 2 Filmtabletten à 500 mg p. o. (kontinuierlich)	365	1
Abatacept (+MTX)	B/C	Aufsättigungsdosis: 750 mg als intravenöse Injektion Erhaltungsdosis: Am 1. Tag nach der Aufsättigungsdosis und sodann wöchentlich 125 mg Einzeldosis als subkutane Injektion	52,1	1
Adalimumab (+MTX)	B/C	40 mg Einzeldosis alle ein bis zwei Wochen als subkutane Injektion	26,1-52,1	1
Certolizumab-Pegol (+MTX)	B/C	Initialdosis: 400 mg (verabreicht in 2 subkutanen Injektionen zu je 200 mg) in Woche 0, 2 und 4 Erhaltungsdosis: 200 mg Einzeldosis alle zwei Wochen	26,1	1



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Etanercept (+MTX)	B/C	50 mg Einzeldosis einmal pro Woche als subkutane Injektion	52,1	1
Golimumab (+MTX)	B/C	50 mg Einzeldosis einmal im Monat als subkutane Injektion	12	1
Tocilizumab (+MTX)	B/C	162 mg als Einzeldosis einmal pro Woche als subkutane Injektion	52,1	1
Sarilumab (+MTX)	B/C	200 mg s.c., alle 2 Wochen (kontinuierlich)	26,1	1
Infliximab (+MTX)	B/C	3-7,5 mg/kg, intravenöse Infusion alle 8 Wochen (kontinuierlich)	6,5	1
Baricitinib (+MTX)	B/C	4 mg p. o., 1 x täglich (kontinuierlich)	365	1
Upadacitinib (+MTX)	B/C	15 mg p. o., 1 x täglich (kontinuierlich)	365	1
Rituximab <sup>a</sup>	C	1-2 Behandlungszyklen pro Jahr mit jeweils 2 Gaben zu je 1.000 mg	1-2	2
<p><sup>a</sup> Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA zugelassen</p> <p>Populationen:</p> <p>A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist.</p> <p>C: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Abkürzungen: bDMARD = <i>Biological DMARD</i>; DMARD = <i>Disease-modifying anti-rheumatic drug</i>; MTX = Methotrexat; p. o. = Per oral; RA = Rheumatoide Arthritis; s.c = Subkutan; tsDMARD = <i>Targeted synthetic DMARD</i>; zbAM = Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden gemäß den Fachinformationen unter Berücksichtigung des zugelassenen Anwendungsgebietes (mittelschwere bis schwere aktive RA) selektiert und zusammengestellt (1-14).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Tofacitinib (+MTX)	A/B/C	5 mg oral zweimal täglich als Tablette	365
<b>Kombinationspartner zbAM und ZVT</b>			
Methotrexat (MTX)	B/C	Initialdosis: 7,5 mg einmal wöchentlich oral als Tablette Erhaltungsdosis: Je nach Krankheitsaktivität kann bei guter Verträglichkeit die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg gesteigert werden. Eine Wochendosis von 20 mg soll nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte – soweit möglich – die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis.	52,1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Methotrexat (MTX)	A	siehe MTX als Kombinationspartner	52,1
Leflunomid	A	1 x täglich 10-20 mg p. o. (kontinuierlich)	365
Sulfasalazin	A	2-3 x täglich 2 Filmtabletten à 500 mg p. o. (kontinuierlich)	365
Abatacept (+MTX)	B/C	Aufsättigungsdosis: 750 mg als intravenöse Injektion Erhaltungsdosis: Am 1. Tag nach der Aufsättigungsdosis und sodann wöchentlich 125 mg Einzeldosis als subkutane Injektion	52,1
Adalimumab (+MTX)	B/C	40 mg Einzeldosis alle ein bis zwei Wochen als subkutane Injektion	26,1-52,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Certolizumab-Pegol (+MTX)	B/C	Initialdosis: 400 mg (verabreicht in 2 subkutanen Injektionen zu je 200 mg) in Woche 0, 2 und 4 Erhaltungsdosis: 200 mg Einzeldosis alle zwei Wochen	26,1
Etanercept (+MTX)	B/C	50 mg Einzeldosis einmal pro Woche als subkutane Injektion	52,1
Golimumab (+MTX)	B/C	50 mg Einzeldosis einmal im Monat als subkutane Injektion	12
Tocilizumab (+MTX)	B/C	162 mg als Einzeldosis einmal pro Woche als subkutane Injektion	52,1
Sarilumab (+MTX)	B/C	200 mg s.c., alle 2 Wochen (kontinuierlich)	26,1
Infliximab (+MTX)	B/C	3-7,5 mg/kg, intravenöse Infusion alle 8 Wochen (kontinuierlich)	6,5
Baricitinib (+MTX)	B/C	4 mg p. o., 1 x täglich, (kontinuierlich)"	365
Upadacitinib (+MTX)	B/C	15 mg p. o., 1 x täglich (kontinuierlich)	365
Rituximab <sup>a</sup>	C	1-2 Behandlungszyklen pro Jahr mit jeweils 2 Gaben zu je 1.000 mg	2-4
<p><sup>a</sup> Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA zugelassen</p> <p>Populationen:</p> <p>A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist.</p> <p>C: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Abkürzungen: bDMARD = <i>Biological DMARD</i>; DMARD = <i>Disease-modifying anti-rheumatic drug</i>; MTX = Methotrexat; p. o. = Per oral; RA = Rheumatoide Arthritis; s.c = Subkutan; tsDMARD = <i>Targeted synthetic DMARD</i>; zbAM = Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tofacitinib (+MTX)	A/B/C	365	10 mg	3.650 mg
<b>Kombinationspartner zbAM und ZVT</b>				
Methotrexat (MTX)	B/C	52,1	7,5-20 mg	390,75-1.042 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Methotrexat (MTX)	A	52,1	7,5-20 mg	390,75-1.042 mg
Leflunomid	A	365	10-20 mg	3.650-7.300 mg
Sulfasalazin	A	365	2.000-3.000 mg	730.000-1.095.000 mg
Abatacept (+MTX)	B/C	52,1	125 mg	6.512,5 mg
Adalimumab (+MTX)	B/C	26,1-52,1	40 mg	1.044-2.084 mg
Certolizumab-Pegol (+MTX)	B/C	26,1	200 mg	5.220 mg
Etanercept (+MTX)	B/C	52,1	50 mg	2.605 mg
Golimumab (+MTX)	B/C	12	50 mg	600 mg
Tocilizumab (+MTX)	B/C	52,1	162 mg	8.440 mg
Sarilumab (+MTX)	B/C	26,1	200 mg	5.220 mg
Infliximab (+MTX)	B/C	6,5	231-577,5 mg	1.501,5-3.753,75 mg
Baricitinib (+MTX)	B/C	365	4 mg	1.460 mg
Upadacitinib (+MTX)	B/C	365	15 mg	5.475 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Rituximab <sup>a</sup>	C	2-4	1.000 mg	2.000-4.000 mg

<sup>a</sup> Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA zugelassen

Populationen:

A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist.

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

Abkürzungen: bDMARD = *Biological DMARD*; DMARD = *Disease-modifying anti-rheumatic drug*; MTX = Methotrexat; RA = Rheumatoide Arthritis; tsDMARD = *Targeted synthetic DMARD*; zbAM = Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 Angaben zum Arzneimittelverbrauch wurden gemäß den Fachinformationen unter Berücksichtigung des zugelassenen Anwendungsgebietes (mittelschwere bis schwere aktive RA) selektiert und zusammengestellt (1-14).

Zur Berechnung des durchschnittlichen Verbrauchs von Infliximab wurde bei einer Dosierung von 3-7,5 mg/kg Körpergewicht ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg zugrunde gelegt (15).

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (AVP-HR-AR)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Tofacitinib - Xeljanz	3.134,62 € Filmtabletten 182 x 5 mg (N3)	2.957,11 € (3.134,62 €- 175,74 €- 1,77 €)
<b>Kombinationspartner zbAM und ZVT</b>		
Methotrexat	33,47 € Festbetrag Tabletten 30 x 7,5 mg (N3)	29,93 € (33,47 €- 1,77 €- 1,77 €)
	41,35 € Festbetrag Tabletten 30 x 10 mg (N3)	37,18 € (41,35 €- 2,40 €- 1,77 €)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Methotrexat (MTX)	siehe MTX als Kombinationspartner	siehe MTX als Kombinationspartner
Leflunomid	179,90 € Festbetrag Tabletten 100 x 10 mg (N3)	164,77 € (179,90 €- 13,36 €- 1,77 €)
	280,35 € Festbetrag Tabletten 100 x 20 mg (N3)	257,28 € (280,35 €- 21,30 €- 1,77 €)
Sulfasalazin	77,96 € Festbetrag Tabletten 300 x 500 mg (N3)	70,90 € (77,96 €- 5,29 €- 1,77 €)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV- Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (AVP-HR-AR)</b>
Abatacept - Orencia (+MTX)	4.622,58 € Injektionsl. 12 x 125 mg (N3)	4360,09 € (4.622,58 €- 260,72 €- 1,77 €)
Adalimumab - (+MTX)	2.858,92 € Festbetrag Injektionsl. 6 x 40 mg (N3)	2.697,15 € (2858,92 €- 160 €- 1,77 €)
Certolizumab-Pegol - (+MTX)	2.858,92 € Festbetrag Injektionsl. 6 x 200 mg (N2)	2697,15 € (2.858,92 €- 160 €- 1,77 €)
Etanercept (+MTX)	2.858,93 € Festbetrag Injektionsl. 12 x 50 mg (N3)	2697,16 € (2858,93 €- 160 €- 1,77 €)
Golimumab - (+MTX)	2.605,68 € Festbetrag Injektionsl. 3 x 50 mg (N2)	2.458,38 € (2.605,68 €- 145,53 €- 1,77 €)
Tocilizumab - RoActemra (+MTX)	5.478,40 € Injektionsl. 12 x 162 mg (N3)	5.167,03 € (5.478,4 €- 309,6 €- 1,77 €)
Sarilumab - Kevzara (+MTX)	4.216,14 € Injektionsl. 6 x 200 mg (N3)	3.976,86 € (4.216,14 €- 237,51 €- 1,77 €)
Infliximab - (+MTX)	3.490,29 € Festbetrag - Plv.f.e.Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg., Dsfl. (N2)	3.208,44 € (3.490,29 €- 280,08 €- 1,77 €)
Baricitinib – Olumiant (+MTX)	4.078,47 € Filmtabletten 98 x 2 mg (N2)	3.847,05 € (4.078,47 €- 229,65 €- 1,77 €)
	4.078,47 € Filmtabletten 98 x 4 mg (N2)	3.847,05 € (4.078,47 €- 229,65 €- 1,77 €)
Upadacitinib – Rinvoq (+MTX)	3.714,25 € Retardtabletten 90 x 15 mg	3.503,63 € (3.714,25 €- 208,85 €- 1,77 €)
Rituximab <sup>a</sup> - Truxima	1.777,06 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg. 500 mg	1.677,08 € (1.777,06 €- 98,21 – 1,77 €)
<sup>a</sup> Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA zugelassen Abkürzungen: AR = Apothekenrabatt; AVP = Apothekenverkaufspreis; Dsfl. = Durchstechflasche; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HR = Herstellerrabatt; Infusionslsg. = Infusionslösung; Injektionsl. = Injektionslösung; MTX = Methotrexat; Plv.f.e.Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; zbAM = Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den Apothekenabgabepreisen und Festbeträgen wurden der Lauer-Taxe (Stand 17.06.2021) bzw. der Festbetragsarzneimittelliste des Deutschen Instituts für

Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI; Stand 18.06.2021) entnommen. Die berücksichtigten Herstellerrabatte wurden aus 7 % des Herstellerabgabepreises für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel und 10 % des Herstellerabgabepreises für festbetragsgebundene Arzneimittel pro Packung berechnet. Als Apothekenrabatt wurden 1,77 € pro Packung eingesetzt.

### 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 3-17 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tofacitinib (+MTX)	A/B/C	TB-Screening HBV-Screening	einmalig vor Beginn der Behandlung	1



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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Methotrexat (MTX)	A	keine	-	-
Leflunomid	A	keine	-	-
Sulfasalazin	A	keine	-	-
Abatacept (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	einmalig vor Beginn der Behandlung	1
Adalimumab (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	einmalig vor Beginn der Behandlung	1
Certolizumab-Pegol (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	einmalig vor Beginn der Behandlung	1
Etanercept (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	einmalig vor Beginn der Behandlung	1
Golimumab (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	einmalig vor Beginn der Behandlung	1
Tocilizumab (+MTX)	B/C	TB-Screening	einmalig vor Beginn der Behandlung	1
Sarilumab (+MTX)	B/C	TB-Screening	einmalig vor Beginn der Behandlung	1
Infliximab (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	einmalig vor Beginn der Behandlung	1
Baricitinib (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	einmalig vor Beginn der Behandlung	1
Upadacitinib (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	einmalig vor Beginn der Behandlung	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Rituximab <sup>a</sup>	C	TB-Screening HBV-Screening	einmalig vor Beginn der Behandlung	1
		Prämedikation	vor jeder Rituximab-Gabe	2-4
<p><sup>a</sup> Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA zugelassen</p> <p>Populationen:</p> <p>A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist.</p> <p>C: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Abkürzungen: bDMARD = <i>Biological DMARD</i>; DMARD = <i>Disease-modifying anti-rheumatic drug</i>; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HBV = Hepatitis B Virus-Infektion; MTX = Methotrexat; RA = Rheumatoide Arthritis; TB = Tuberkulose-Infektion; tsDMARD = <i>Targeted synthetic DMARD</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Anwendung immunsupprimierender Wirkstoffe beinhaltet das Risiko der Aktivierung von latenten, nicht erkannten Infektionen. Die Fachinformationen zu Tofacitinib und allen Vergleichstherapien mit Ausnahme von Methotrexat, Leflunomid und Sulfasalazin fordern deshalb einmalig vor Beginn der Behandlung eine Laboruntersuchung und eine radiologische Untersuchung des Thorax zum Ausschluss einer Tuberkuloseinfektion. Für Tofacitinib und alle Vergleichstherapien mit Ausnahme von Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Tocilizumab und Sarilumab werden zusätzlich Laboruntersuchungen zum Ausschluss einer Infektion mit dem Hepatitis B Virus gefordert (1-14).

Die Anwendung von Rituximab erfordert eine Prämedikation mit Paracetamol, Diphenhydramin und Methylprednisolon (13).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	58,00
GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	16,24
<b>Summe TB-Screening:</b>	<b>74,24</b>
GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	5,50
GOP 32614 HBc-Antikörper	5,90
GOP 32617 HBs-Antikörper	5,50
GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	89,50
<b>Summe TB- und HBV-Screening:</b>	<b>180,64</b>
Paracetamol 500 mg, 1 - 2 Tabletten vor jeder Rituximab-Gabe	0,21
Diphenhydramin 50 mg, 1-3 Tabletten vor jeder Rituximab-Gabe	0,16
Methylprednisolon, 100 mg i.v. vor jeder Rituximab-Gabe	11,18
<b>Summe Prämedikation Rituximab<sup>a</sup></b>	<b>23,10-48,32</b>
<sup>a</sup> Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA zugelassen Abkürzungen: DNA = Desoxyribonukleinsäure; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; GOP = Gebührenordnungsposition; HBc = Hepatitis B-Core; HBs = Hepatitis B-Surface; HBV = Hepatitis B Virus-Infektion; i.v. = Intravenös; RA = Rheumatoide Arthritis; TB = Tuberkulose-Infektion	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die veranschlagten Untersuchungen wurden entsprechend der aktuell gültigen Gebührenordnung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs bepreist (16).

Die Kosten der Prämedikation zu Rituximab wurden über die aktuellen Arzneimittelpreise der Lauer-Taxe berechnet.

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (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 3-19: 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	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Tofacitinib (+ MTX)	A/B/C	TB-Screening HBV-Screening	180,64
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Abatacept (+ MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	180,64
Adalimumab (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	180,64
Certolizumab-Pegol (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	180,64
Etanercept (+ MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	180,64
Golimumab (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	180,64
Tocilizumab (+MTX)	B/C	TB-Screening	74,24
Sarilumab (+MTX)	B/C	TB-Screening	74,24
Infliximab (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	180,64
Baricitinib (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	180,64
Upadacitinib (+MTX)	B/C	TB-Screening HBV-Screening	180,64

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Rituximab <sup>a</sup>	C	TB-Screening HBV-Screening Prämedikation	203,74-228,96
<p><sup>a</sup> Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA zugelassen</p> <p>Populationen:</p> <p>A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist.</p> <p>C: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Abkürzungen: bDMARD = <i>Biological DMARD</i>; DMARD = <i>Disease-modifying anti-rheumatic drug</i>; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HBV = Hepatitis B Virus-Infektion; MTX = Methotrexat; RA = Rheumatoide Arthritis; TB = Tuberkulose-Infektion; tsDMARD = <i>Targeted synthetic DMARD</i>.</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: 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. Patienten-Gruppe	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>					
Tofacitinib (+MTX)	A/B/C	11.858,01	180,64	-	12.038,65
<b>Kombinationspartner zbAM und ZVT</b>					
Methotrexat	B/C	52,08-129,01	-	-	52,08-129,01
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Methotrexat (MTX)	A	52,08-129,01	-	-	52,08-129,01
Leflunomid	A	601,41-1.202,82	-	-	601,41-1.202,82
Sulfasalazin	A	345,28-517,57	-	-	345,28-517,57
Abatacept (+MTX)	B/C	18.922,79	180,64	-	19.103,43
Adalimumab (+MTX)	B/C	11.732,60-23.411,26	180,64	-	11.913,24-23.591,90
Certolizumab-Pegol (+MTX)	B/C	11.732,60	180,64	-	11.913,24
Etanercept (+MTX)	B/C	11.705,67	180,64	-	11.886,31
Golimumab (+MTX)	B/C	9.833,52	180,64	-	10.014,16
Tocilizumab (+MTX)	B/C	22.424,91	74,24	-	22.499,15
Sarilumab (+MTX)	B/C	17.299,34	74,24	-	17.373,58
Infliximab (+MTX)	B/C	12.512,92-25.025,83	180,64	461,50 <sup>a</sup>	13.155,06-25.667,97
Baricitinib (+MTX)	B/C	14.311,03	180,64	-	14.491,67
Upadacitinib (+MTX)	B/C	14.209,17	180,64	-	14.389,81

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Rituximab <sup>b</sup>	C	6.708,32- 13.416,64	203,74- 228,96	142-284 <sup>c</sup>	7.054,06- 13.929,60

<sup>a</sup> Bereitung und Infusion einer parenteralen Lsg. 6,5 x 71 €/Jahr  
<sup>b</sup> Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA zugelassen  
<sup>c</sup> Bereitung und Infusion einer parenteralen Lsg. 2 - 4 x 71 €/Jahr

Populationen:  
A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.  
B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist.  
C: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Lsg. = Lösung; MTX = Methotrexat; RA = Rheumatoide Arthritis; zbAM = Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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 jährlich zu behandelnden GKV-Patienten mit Behandlungsindikation der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis wurde in Abschnitt 3.2.4 für die Kombinationstherapie mit MTX für die Zielpopulation „Erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ auf 105.077 bis 252.184 Patienten geschätzt.

Es kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass alle in Frage kommenden Patienten in dieser Indikation mit Tofacitinib behandelt werden, da es in dieser Therapiesituation zahlreiche weitere Behandlungsoptionen (siehe Festlegung der ZVT durch den G-BA) gibt. Insbesondere die Patienten der Teilpopulation A, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben und bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen, sollen gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mit Tofacitinib oder einem anderen tsDMARD oder bDMARD behandelt werden, sondern mit einer Kombinationstherapie aus verschiedenen csDMARD-Therapien (17). Der Versorgungsanteil von Tofacitinib in Teilpopulation A ist deshalb als extrem gering bis nicht vorhanden einzuschätzen.

Patienten in den Teilpopulationen B (nach csDMARD-Versagen) und C (nach bDMARD/tsDMARD-Versagen) kommen für eine erstmalige oder erneute Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs in Frage. Hier liegt das Einsatzgebiet von Tofacitinib. Mit der Gruppe der bDMARDs stehen bereits Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen – z. B. TNF-Inhibitoren, IL-1- und IL-6-Rezeptor-Blocker und B- und T-Zell-Modulatoren – zur Verfügung, die teilweise jahrelang etabliert sind. Zusätzlich kamen in den letzten Jahren weitere Wirkstoffe aus der Gruppe der tsDMARDs (JAK-Inhibitoren wie Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib) als weitere Therapieoption hinzu. Grundsätzlich stehen den Patienten in den Teilpopulationen B und C all diese Wirkstoffe zur Verfügung, wodurch sich der Versorgungsanteil von Tofacitinib deutlich verringert. Zudem muss bezüglich der Therapie mit Tofacitinib bei jedem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden, da Tofacitinib nicht bei allen Patienten eingesetzt werden sollte. Eine Verordnung bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben, bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen wird aufgrund der Daten aus der Studie ORAL SURVEILLANCE nur dann empfohlen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (18).

In Zukunft ist daher von einem eingeschränkteren Versorgungsanteil mit Tofacitinib auszugehen, der jedoch nicht konkret quantifiziert werden kann.

*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.*

Auf Basis der zuvor genannten Gründe kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der mit Tofacitinib behandelten Patienten in der vorliegenden Indikation deutlich geringer ausfällt als die in Abschnitt 3.2.4 berechnete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Ein konkreter Versorgungsanteil kann jedoch nur schwer geschätzt werden.



### 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 der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben im Abschnitt 3.3 zum Behandlungsmodus und Verbrauch sowie zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beruhen auf den Inhalten der Fachinformationen zu Tofacitinib und den Vergleichstherapien. Die Kosten der Arzneimitteltherapien wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Preise und Rabatte (Stand:17.06.2021), bzw., wo zutreffend, entsprechend der aktuellen Festbetragsliste des DIMDI (Stand: 18.06.2021), bestimmt.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden den Angaben in den Fachinformationen entnommen und entsprechend der aktuell gültigen Gebührenordnung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs bepreist (Stand: 3. Quartal 2021).

Anhand der Angaben in den Fachinformationen und der für die Arzneimitteltherapien ausgewiesenen Preise erfolgte die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Tofacitinib und die Vergleichstherapien (19).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: XELJANZ<sup>®</sup> 5 mg / 10 mg Filmtabletten, 11 mg Retardtabletten, 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: August 2021.
2. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL<sup>®</sup> Tabletten (Methotrexat). Stand: Mai 2018.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Arava<sup>®</sup> 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten (Leflunomid). Stand: April 2018.

4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Pleon<sup>®</sup> RA (Sulfasalazin). Stand: Dezember 2019.
5. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation ORENCIA<sup>®</sup> Injektionslösung in einer Fertigspritze (Abatacept). Stand: Dezember 2019.
6. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia<sup>®</sup> 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Certolizumab Pegol). Stand: Oktober 2020.
7. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi<sup>®</sup> 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
8. Roche Registration GmbH. Fachinformation RoActemra<sup>®</sup> Fertigspritze (Tocilizumab). Stand: Mai 2021.
9. sanofi-aventis groupe. Fachinformation Kevzara<sup>®</sup> 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Kevzara<sup>®</sup> 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigen (Sarilumab). Stand: November 2020.
10. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Olumiant<sup>®</sup> 2 mg/4 mg Filmtabletten (Baricitinib). Stand: Dezember 2020.
11. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ<sup>®</sup> 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Mai 2021.
12. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Inflectra<sup>™</sup> 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab). Stand: März 2021.
13. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima<sup>®</sup> 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab), Stand: September 2020.
14. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation: Humira<sup>®</sup> 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze/Humira<sup>®</sup> 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigen (Adalimumab) Stand: April 2021.
15. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?blob=publicationFile>. [Zugriff am: 15.06.2021]
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Online-Version des EBM - EBM in der Fassung mit Wirkung vom 1. Juli 2021. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf). [Zugriff am: 05.07.2021]
17. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.: S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. 2018. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-0041\\_S2e\\_Therapie\\_rheumatoide\\_Arthritits\\_krankheitsmod\\_Med\\_2018-10\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-0041_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf). [Zugriff am: 07.06.2021]
18. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief vom 06.07.2021 zu XELJANZ<sup>®</sup> (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. 2021.
19. Pfizer Pharma GmbH. Berechnung der Kosten für Tofacitinib 2021.

### 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.*

Tofacitinib ist in mehreren Darreichungsformen verfügbar: als Filmtabletten in den Wirkstärken 5 mg und 10 mg, als Retardtabletten in der Wirkstärke 11 mg sowie als Lösung zum Einnehmen in der Konzentration 1 mg/ml (1). Im Anwendungsgebiet RA sind die Filmtablette und die Retardtablette zugelassen.

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich ausschließlich auf die Fachinformationen zu Tofacitinib (1). Im Folgenden wird auf die jeweiligen Abschnitte der Fachinformationen verwiesen, der besseren Lesbarkeit wegen jedoch nicht jedes Mal das Zitat angegeben.

#### Anwendungsgebiete

##### *Filmtabletten*

###### Rheumatoide Arthritis

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, *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). 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 der Fachinformation).

###### Psoriasis-Arthritis

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 der Fachinformation).

###### Colitis ulcerosa

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 der Fachinformation).

### Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) 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.

### **Retardtabletten**

#### Rheumatoide Arthritis

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, *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). 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 der Fachinformation).

#### Psoriasis-Arthritis

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 der Fachinformation).

### **Lösung zum Einnehmen**

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (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.

### **Dosierung und Art der Anwendung**

#### **Filmtabletten**

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

DosierungRheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich eine 5 mg Filmtablette und sollte nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich. Tabelle 3-21 enthält Angaben zur Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.

Tabelle 3-21: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt

Umstellung von Tofacitinib 5 mg Filmtabletten auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten und umgekehrt <sup>a</sup>	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.
<sup>a</sup> Siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation für einen Vergleich der Pharmakokinetik der Retardtabletten und der Filmtabletten.	

Colitis ulcerosaEinleitungstherapie

Die empfohlene Dosis zur Einleitung der Therapie beträgt zweimal täglich 10 mg oral über einen Zeitraum von 8 Wochen. Bei Patienten, bei denen bis Woche 8 kein ausreichender Therapieerfolg erzielt wird, kann die Einleitungsdosis von zweimal täglich 10 mg um weitere 8 Wochen verlängert werden (insgesamt 16 Wochen), gefolgt von zweimal täglich 5 mg als Erhaltungstherapie. Bei Patienten, die bis Woche 16 keinen Therapieerfolg zeigen, sollte die Einleitungstherapie mit Tofacitinib beendet werden.

Erhaltungstherapie

Die empfohlene Dosis für die Erhaltungstherapie beträgt zweimal täglich 5 mg Tofacitinib oral. Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib wird für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit CU und bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Bei CU-Patienten ohne erhöhtes VTE-Risiko (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) kann zweimal täglich 10 mg Tofacitinib oral in Betracht gezogen werden, wenn das Ansprechen auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib nachlässt und der Patient auf andere Behandlungsoptionen für Colitis ulcerosa, z. B. eine Therapie mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren, nicht angesprochen hat. Eine Erhaltungstherapie mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis für den Erhalt des Ansprechens gewählt werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Tofacitinib angesprochen haben, können Kortikosteroide gemäß Behandlungsstandard reduziert und/oder abgesetzt werden.

Erneute Behandlung bei CU

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

Polyartikuläre JIA und juvenile PsA (Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren)

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

Die empfohlene Dosis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren basiert auf den folgenden Gewichtskategorien:

Tabelle 3-22: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und juveniler PsA ab einem Alter von zwei Jahren

Körpergewicht (kg)	Dosierungsschema
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich
20 - < 40	4 mg (4 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich
≥ 40	5 mg (5 ml Lösung zum Einnehmen oder eine 5 mg Filmtablette) zweimal täglich

Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 40$  kg, die mit Tofacitinib 5 ml Lösung zum Einnehmen zweimal täglich behandelt werden, können auf Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich umgestellt werden. Patienten mit einem Körpergewicht  $< 40$  kg können nicht von der Tofacitinib Lösung zum Einnehmen umgestellt werden.

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen

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 anormalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-23 bis Tabelle 3-25) richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Tabelle 3-23: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

<b>Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Empfehlung</b>
ALC größer oder gleich 750	Dosis sollte beibehalten werden.
ALC 500-750	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ALC über 750 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ALC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Bei erwachsenen Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*, ANC) unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.200 Zellen/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-24: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

<b>Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Empfehlung</b>
ANC über 1.000	Dosis sollte beibehalten werden.
ANC 500-1.000	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ANC über 1.000 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.

<b>Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Empfehlung</b>
ANC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Bei erwachsenen Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hämoglobinwert unter 10 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-25: Niedriger Hämoglobinwert

<b>Niedriger Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (g/dl)</b>	<b>Empfehlung</b>
Hb-Abfall bis 2 g/dl und ein Hb-Wert von 9,0 g/dl oder darüber	Dosis sollte beibehalten werden.
Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl oder Hb-Wert von weniger als 8,0 g/dl (durch Testwiederholung bestätigt)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat.

### 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 erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen).

Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden (bei erwachsenen Patienten).

Nur bei Kindern und Jugendlichen: Verfügbare Daten lassen darauf schließen, dass eine klinische Verbesserung innerhalb von 18 Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Tofacitinib eintritt. Eine Fortsetzung der Behandlung bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums zu keiner klinischen Verbesserung kommt, sollte sorgfältig überdacht 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*

Tabelle 3-26: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

<b>Kategorie Leberfunktionsstörung</b>	<b>Klassifizierung</b>	<b>Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke</b>
Leicht	Child Pugh A	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	Child Pugh B	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 5 mg beträgt. Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 10 mg beträgt (siehe Abschnitt 5.2).
Schwer	Child Pugh C	Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Tabelle 3-27: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

<b>Kategorie Nierenfunktionsstörung</b>	<b>Kreatinin-Clearance</b>	<b>Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke</b>
Leicht	50–80 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	30–49 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.

<b>Kategorie Nierenfunktionsstörung</b>	<b>Kreatinin-Clearance</b>	<b>Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke</b>
Schwer (einschließlich Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen)	< 30 ml/min	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 5 mg beträgt. Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 10 mg beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern unter einem Alter von 2 Jahren mit polyartikulärer JIA und juveniler PsA sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern und Jugendlichen in einem Alter unter 18 Jahren in anderen Anwendungsgebieten (z. B. Colitis ulcerosa) 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-Tabletten zerkleinert mit Wasser einnehmen.

***Retardtabletten***

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

Dosierung*Rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis*

Die empfohlene Dosis beträgt eine 11 mg Retardtablette einmal täglich und sollte nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich. Tabelle 3-28 enthält Angaben zur Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.

Tabelle 3-28: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt

Umstellung von Tofacitinib 5 mg Filmtabletten auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten und umgekehrt <sup>a</sup>	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.
<sup>a</sup> 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 anormalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-29 bis Tabelle 3-31) 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/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-29: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

<b>Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Empfehlung</b>
ALC größer oder gleich 750	Dosis sollte beibehalten werden.
ALC 500-750	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Behandlung mit der Tofacitinib 11 mg Retardtabletten-Dosis unterbrochen werden. Bei einer ALC über 750 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ALC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

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

Tabelle 3-30: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

<b>Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Empfehlung</b>
ANC über 1.000	Dosis sollte beibehalten werden.
ANC 500-1.000	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Behandlung mit der Tofacitinib 11 mg Retardtabletten-Dosis unterbrochen werden. Bei einer ANC über 1.000 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ANC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

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

Tabelle 3-31: Niedriger Hämoglobinwert

<b>Niedriger Hämoglobinwert (Abschnitt 4.4)</b>	
<b>Laborwert (g/dl)</b>	<b>Empfehlung</b>
Hb-Abfall bis 2 g/dl und ein Hb-Wert von 9,0 g/dl oder darüber	Dosis sollte beibehalten werden.
Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl oder Hb-Wert von weniger als 8,0 g/dl (durch Testwiederholung bestätigt)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die tägliche Tofacitinib-Gesamtdosis sollte bei Patienten, die starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (z. B. Ketoconazol) erhalten, und bei Patienten, die gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol, siehe Abschnitt 4.5), wie folgt halbiert 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*

Tabelle 3-32: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

<b>Kategorie Leberfunktionsstörung</b>	<b>Klassifizierung</b>	<b>Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke</b>
Leicht	Child Pugh A	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	Child Pugh B	Die Dosis sollte auf einmal täglich eine 5-mg-Filmtablette reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion einmal täglich eine 11-mg-Retardtablette beträgt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).
Schwer	Child Pugh C	Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Tabelle 3-33: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

<b>Kategorie Nierenfunktionsstörung</b>	<b>Kreatinin-Clearance</b>	<b>Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke</b>
Leicht	50–80 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	30–49 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Schwer (einschließlich Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen)	< 30 ml/min	Die Dosis sollte auf einmal täglich eine 5-mg-Filmtablette reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion einmal täglich eine 11-mg-Retardtablette beträgt (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Tofacitinib-Retardformulierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Tofacitinib 11 mg Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen werden, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis korrekt abgegeben wird. Sie dürfen nicht zerkleinert, geteilt oder zerkaut werden.

***Lösung zum Einnehmen***

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

Dosierung

Tofacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.

Die empfohlene Dosis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren basiert auf den folgenden Gewichtskategorien:

Tabelle 3-34: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und juveniler PsA ab einem Alter von zwei Jahren

<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Dosierungsschema</b>
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich
20 - < 40	4 mg (4 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich
≥ 40	5 mg (5 ml Lösung zum Einnehmen oder eine 5 mg Filmtablette) zweimal täglich

Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 40$  kg, die mit Tofacitinib 5 ml Lösung zum Einnehmen zweimal täglich behandelt werden, können auf Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich umgestellt werden. Patienten mit einem Körpergewicht  $< 40$  kg können nicht von der Tofacitinib Lösung zum Einnehmen umgestellt werden.

Dosisanpassung

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich.

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

Verfügbare Daten lassen darauf schließen, dass eine klinische Verbesserung innerhalb von 18 Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Tofacitinib eintritt. Eine Fortsetzung der

Behandlung bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums zu keiner klinischen Verbesserung kommt, sollte sorgfältig überdacht werden.

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 anormalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-35 bis Tabelle 3-37) richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer absoluten Lymphozytenzahl (*absolute lymphocyte count*, ALC) unter 750 Zellen/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-35: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

<b>Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Empfehlung</b>
ALC größer oder gleich 750	Dosis sollte beibehalten werden.
ALC 500-750	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die ALC größer als 750 ist. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ALC über 750 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ALC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.200 Zellen/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-36: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

<b>Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4)</b>	
<b>Laborwert (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Empfehlung</b>
ANC über 1.000	Dosis sollte beibehalten werden.
ANC 500-1.000	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die ANC größer als 1.000 ist. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ANC über 1.000 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ANC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hämoglobinwert unter 10 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-37: Niedriger Hämoglobinwert

<b>Niedriger Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (g/dl)</b>	<b>Empfehlung</b>
Hb-Abfall bis 2 g/dl und ein Hb-Wert von 9,0 g/dl oder darüber	Dosis sollte beibehalten werden.
Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl oder Hb-Wert von weniger als 8,0 g/dl (durch Testwiederholung bestätigt)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden, bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat.

### Wechselwirkungen

Die tägliche Tofacitinib-Gesamtdosis sollte bei Patienten, die 5 mg Filmtabletten oder eine äquivalente Dosis basierend auf dem Körpergewicht zweimal täglich und starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (z. B. Ketoconazol) oder gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol), auf 5 mg Filmtabletten einmal täglich oder eine



äquivalente Dosis basierend auf dem Körpergewichte einmal täglich verringert werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib Lösung zum Einnehmen bei älteren Patienten wurde nicht untersucht.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Tabelle 3-38: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

<b>Kategorie Leberfunktionsstörung</b>	<b>Klassifizierung</b>	<b>Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion für die Lösung zum Einnehmen</b>
Leicht	Child Pugh A	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	Child Pugh B	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg oder eine äquivalente Dosis gemäß dem Körpergewicht reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 5 mg oder eine äquivalente Dosis gemäß dem Körpergewicht beträgt (siehe Abschnitt 5.2).
Schwer	Child Pugh C	Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Tabelle 3-39: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

<b>Kategorie Nierenfunktionsstörung</b>	<b>Kreatinin-Clearance</b>	<b>Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für die Lösung zum <u>Einnehmen</u></b>
Leicht	50-80 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	30-49 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.

<b>Kategorie Nierenfunktionsstörung</b>	<b>Kreatinin-Clearance</b>	<b>Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für die Lösung zum <u>Einnehmen</u></b>
Schwer (einschließlich Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen)	< 30 ml/min	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg oder eine äquivalente Dosis gemäß dem Körpergewicht reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 5 mg oder eine äquivalente Dosis gemäß dem Körpergewicht beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Kinder (unter einem Alter von 2 Jahren)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern unter 2 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Tofacitinib Lösung zum Einnehmen sollte unter Verwendung des Einpress-Flaschenadapters und der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, die der Packung beiliegen, angewendet werden. Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

**Gegenanzeigen*****Filmtabletten, Retardtabletten, Lösung zum Einnehmen***

- 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**

### ***Filmtabletten***

#### Anwendung bei Patienten über 65 Jahre

Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe weitere Einzelheiten in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### Kombination mit anderen Therapien

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

In klinischen RA-Studien traten bei der Kombination von Tofacitinib mit MTX Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Monotherapie mit Tofacitinib. Die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Phosphodiesterase-4-Hemmern wurde in klinischen Tofacitinib-Studien nicht untersucht.

#### Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Schwerwiegende VTE-Ereignisse, einschließlich Lungenembolien (LE), einige davon mit tödlichem Verlauf, und tiefe Venenthrombosen (TVT) wurden bei Patienten beobachtet, die Tofacitinib einnahmen. In einer klinischen Studie zu Tofacitinib wurde ein dosisabhängig erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).

Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet und Dosierung mit Vorsicht angewendet werden.

Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib für die Erhaltungstherapie wird bei Patienten mit CU und bekannten VTE-Risikofaktoren nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

VTE-Risikofaktoren umfassen: frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Myokardinfarkt (in den vorhergehenden 3 Monaten), Herzinsuffizienz, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung, Krebserkrankung. Zusätzliche VTE-Risikofaktoren wie z. B. höheres Lebensalter, Übergewicht (BMI  $\geq$  30), Diabetes, Hypertonie und Rauchen, sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Während der

Behandlung mit Tofacitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet oder Dosierung abzusetzen.

### Schwerwiegende Infektionen

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

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

Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit Tofacitinib abzuwägen

- bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen,
- mit einer schwerwiegenden oder einer opportunistischen Infektion in der Vorgeschichte,
- die in Gegenden mit endemischen Mykosen gelebt oder diese bereist haben,
- mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen anfällig machen,

Die Patienten sind während und nach der Behandlung mit Tofacitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen. Die Behandlung ist zu unterbrechen, wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion, einer opportunistischen Infektion oder zu einer Sepsis kommt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Tofacitinib eine Neuinfektion auftritt, müssen umgehend vollständigen diagnostischen Tests unterzogen werden, die für immungeschwächte Patienten geeignet sind. Außerdem ist eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen.

Da bei älteren Patienten und Diabetes-Patienten generell eine höhere Infektionsrate vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten über 65 Jahren sollte eine Behandlung mit Tofacitinib nur angewendet werden, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Das Infektionsrisiko steigt möglicherweise mit dem Schweregrad einer Lymphopenie. Daher sollten für die Beurteilung des individuellen Infektionsrisikos die Lymphozytenzahlen berücksichtigt werden. Die Kriterien für den Behandlungsabbruch und die Lymphopenie-Überwachung werden in Abschnitt 4.2 der Fachinformation erläutert.

### Tuberkulose

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

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

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

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

Bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte und bei denen eine adäquate Behandlung nicht bestätigt werden kann, und bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber bestehenden Risikofaktoren für eine Tuberkuloseinfektion, sollte vor der Einnahme von Tofacitinib eine antituberkulöse Therapie erwogen werden. Es wird empfohlen, mit einem in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arzt Rücksprache zu halten, um im Einzelfall zu entscheiden, ob die Einleitung einer antituberkulösen Therapie für einen Patienten geeignet ist. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose zu überwachen. Dies gilt auch für Patienten, die vor Beginn der Therapie negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden.

### Virusreaktivierung

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

- Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft.
- Patienten mit einer ALC unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> (siehe Abschnitt 4.2).
- Patienten mit langjähriger RA, die zuvor mit 2 oder mehr biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) behandelt wurden.
- Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg behandelt wurden.

Die Wirkung von Tofacitinib auf die Reaktivierung einer chronischen Virushepatitis ist nicht bekannt. Patienten, die positiv auf Hepatitis B oder C getestet wurden, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden.

### Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)

Bei Patienten unter Tofacitinib wurden schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) beobachtet.

In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Bei Patienten über 65 Jahre, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

### Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

Tofacitinib kann die körpereigene Abwehr gegen Malignome beeinträchtigen.

In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, ausgenommen NMSC, insbesondere Lungenkarzinom und Lymphom, beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).

Lungenkarzinome und Lymphome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden auch in anderen klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet. Andere Malignome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Brustkrebs, Melanom, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Bei Patienten über 65 Jahre, Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandeltes, nicht-melanozytäres Hautkrebs) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, wurde über Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs berichtet. Das Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs könnte bei Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib behandelt werden, höher sein als bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen (siehe Tabelle 8 in Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### Interstitielle Lungenerkrankung

Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung in der Vorgeschichte, da sie für Infektionen anfälliger sein können. In klinischen RA-Studien und in der Anwendungsbeobachtung nach Zulassung wurden Fälle von interstitieller

Lungenerkrankung (einige davon mit tödlichem Ausgang) bei mit Tofacitinib behandelten Patienten berichtet, obwohl die Rolle der Januskinase(JAK)-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Asiatische RA-Patienten unterliegen bekanntermaßen einem höheren Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung, weshalb bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten ist.

### Magen-Darm-Perforationen

In klinischen Studien wurden Fälle von Magen-Darm-Perforationen berichtet, obwohl die Rolle der JAK-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Tofacitinib ist bei Patienten mit potenziell erhöhtem Risiko von Magen-Darm-Perforationen mit Vorsicht anzuwenden (z. B. bei Patienten mit Divertikulitis in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide und/oder nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel anwenden). Bei erstmaligem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen abdomineller Komplikationen sind die Patienten unverzüglich zur Früherkennung einer Magen-Darm-Perforation zu untersuchen.

### Leberenzyme

Die Behandlung mit Tofacitinib ging bei einigen Patienten mit einer erhöhten Rate von Leberwerterhöhungen einher (siehe Abschnitt 4.8 Leberenzymtests der Fachinformation). Bei der Einleitung einer Tofacitinib-Behandlung von Patienten mit erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ist Vorsicht geboten, besonders dann, wenn sie in Kombination mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. MTX, eingeleitet wird. Nach Beginn der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und eine sofortige Abklärung von beobachteten Leberenzymanstiegen empfohlen, um mögliche Fälle einer arzneimittelbedingten Leberschädigung zu erkennen. Bei Verdacht einer arzneimittelbedingten Leberschädigung sollte die Einnahme von Tofacitinib solange unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen worden ist.

### Überempfindlichkeit

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Arzneimittel-Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit der Anwendung von Tofacitinib berichtet. Allergische Reaktionen einschließlich Angioödem und Urtikaria sowie schwerwiegende Reaktionen traten auf. Wenn schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, sollte Tofacitinib unverzüglich abgesetzt werden.

### Laborparameter

#### *Lymphozyten*

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

### *Neutrophile*

Die Behandlung mit Tofacitinib stand im Vergleich zu Placebo im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Neutropenie (weniger als 2.000 Zellen/mm<sup>3</sup>). Bei erwachsenen Patienten mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> und Kindern und Jugendlichen mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.200 Zellen/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung mit Tofacitinib eingeleitet werden. Die ANC sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund der ANC siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

### *Hämoglobin*

Die Behandlung mit Tofacitinib wurde mit einer Abnahme der Hämoglobinwerte in Verbindung gebracht. Es wird empfohlen, die Tofacitinib-Behandlung bei erwachsenen Patienten mit einem Hb-Wert unter 9 g/dl und bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hb-Wert unter 10 g/dl nicht zu beginnen. Der Hämoglobinwert sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund des Hämoglobinwerts siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

### *Überwachung der Lipidwerte*

Während der Behandlung mit Tofacitinib kam es zu einem Anstieg der Blutfettwerte, wie z. B. des Gesamtcholesterins, des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (LDL) und des Lipoprotein-Cholesterins hoher Dichte (HDL). Maximale Effekte waren im Allgemeinen innerhalb von 6 Wochen zu beobachten. Acht Wochen nach Beginn der Tofacitinib-Therapie sollte eine Untersuchung der Blutfettwerte vorgenommen werden. Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden. Erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-Werte im Zusammenhang mit Tofacitinib können mit einer Statin-Therapie auf die Werte vor der Behandlung gesenkt werden.

### Impfungen

Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte der Impfstatus aller Patienten, insbesondere von pJIA- und jPsA-Patienten entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden. Es wird empfohlen, Lebendimpfstoffe nicht gleichzeitig mit Tofacitinib anzuwenden. Bei der Entscheidung über die Anwendung von Lebendimpfstoffen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte die vorbestehende Immunsuppression des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.

Eine prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster sollte gemäß den Impfempfehlungen in Betracht gezogen werden. Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr bDMARD erhalten haben, sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wenn der Herpes-Zoster-Lebendimpfstoff gegeben wird, sollte er nur Patienten mit bekannter Vorgeschichte von Windpocken oder Patienten, die seropositiv auf das Varicella-Zoster-Virus (VZV) getestet wurden, verabreicht werden. Sollte die Vorgeschichte von Windpocken als zweifelhaft oder unzuverlässig erachtet werden, so wird empfohlen, auf Antikörper gegen VZV zu testen.



Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte mindestens 2 Wochen, vorzugsweise aber 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib erfolgen, oder gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen zur Anwendung von immunmodulierenden Arzneimitteln. Bezüglich einer Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe auf Patienten unter Tofacitinib liegen keine Daten vor.

### Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### ***Retardtabletten***

Das Kapitel „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ für die Retardtabletten entspricht dem der Filmtabletten mit der Ausnahme von wenigen, im Folgenden aufgeführten Unterschieden:

- Folgender Satz unter „Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)“ entfällt: Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib für die Erhaltungstherapie wird bei Patienten mit CU und bekannten VTE-Risikofaktoren nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Der 2. Satz unter „Neutrophile“ lautet: Bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung mit Tofacitinib eingeleitet werden.
- Der 2. Satz unter „Hämoglobin“ lautet: Es wird empfohlen, die Tofacitinib-Behandlung bei Patienten mit einem Hb-Wert unter 9 g/dl nicht zu beginnen.
- Der 1. Satz unter „Impfungen“ lautet: Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte der Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden.
- Folgender Abschnitt ist zusätzlich eingefügt:

### Gastrointestinale Obstruktion bei nicht verformbarer Retardformulierung

Vorsicht ist bei der Behandlung mit Tofacitinib Retardtabletten bei Patienten mit vorbestehender schwerer gastrointestinaler Verengung (pathologisch oder iatrogen) geboten. In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit bekannten Strikturen unter der Einnahme von anderen Arzneimitteln mit nicht verformbarer Retardformulierung über obstruktive Symptome berichtet.

- Der Abschnitt „Sonstige Bestandteile“ lautet:

#### Sonstige Bestandteile

Tofacitinib Retardtabletten enthalten Sorbitol. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

#### ***Lösung zum Einnehmen***

Das Kapitel „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ für die Lösung zum Einnehmen entspricht dem der Filmtabletten mit der Ausnahme von wenigen, im Folgenden aufgeführten Unterschieden:

- Der Abschnitt „Anwendung bei Patienten über 65 Jahre“ entfällt.
- Folgender Satz unter „Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)“ entfällt: Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib für die Erhaltungstherapie wird bei Patienten mit CU und bekannten VTE-Risikofaktoren nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Folgende Angabe unter „Schwerwiegende Infektionen“ entfällt: Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit Tofacitinib abzuwägen bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind.
- Der zweitletzte Absatz unter „Schwerwiegende Infektionen“ lautet: Da bei Diabetes-Patienten generell eine höhere Infektionsrate vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).
- Folgender Satz unter „Virusreaktivierung“ entfällt: Bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes zoster erhöht zu sein bei Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg behandelt wurden.
- Der Abschnitt „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)“ entfällt. Stattdessen enthält die Fachinformation für die Lösung zum Einnehmen einen Abschnitt „Kardiovaskuläres Risiko“:

#### Kardiovaskuläres Risiko

RA-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Patienten, die mit Tofacitinib behandelt werden, sollten daher Risikofaktoren (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie) im Rahmen der üblichen Standardbetreuung kontrollieren lassen.

- Der Abschnitt „Malignität und lymphoproliferative Erkrankung“ lautet:

#### Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

Risiken und Nutzen der Behandlung mit Tofacitinib sind vor der Einleitung der Therapie abzuwägen bei Patienten mit aktuellem oder zurückliegendem Malignom (ausgenommen ein erfolgreich behandelte, nicht-melanozytärer Hautkrebs [*non-melanoma skin cancer*, NMSC]) oder wenn überlegt wird, die Behandlung mit Tofacitinib bei Patienten, die ein Malignom entwickeln, fortzusetzen. Es besteht die Möglichkeit, dass Tofacitinib die Körperabwehr gegen Malignome beeinträchtigt.

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten traten Lymphome auf. Patienten mit rheumatoider Arthritis, insbesondere solche mit hochaktivem Krankheitsverlauf, haben für die Entwicklung von Lymphomen möglicherweise ein höheres Risiko (bis zu einem Mehrfachen) als die Allgemeinbevölkerung. Die Wirkung von Tofacitinib auf die Bildung von Lymphomen ist unklar.

Andere Malignome wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Lungenkrebs, Brustkrebs, Melanome, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Die Wirkung von Tofacitinib auf die Entwicklung und den Verlauf von Malignomen ist nicht bekannt.

- Der Abschnitt „Sonstige Bestandteile“ lautet:

#### Sonstige Bestandteile

##### *Propylenglycol*

Dieses Arzneimittel enthält 2,39 mg Propylenglycol pro ml.

Beispiele für eine Propylenglycol-Exposition basierend auf einer Tagesdosis (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) lauten wie folgt:

- Eine Dosis von 3,2 mg zweimal täglich XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen, eingenommen von einem Kind mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg, führt zu einer Propylenglycol-Exposition von 1,53 mg/kg/Tag.
- Eine Dosis von 4 mg zweimal täglich XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen, eingenommen von einem Kind mit einem Körpergewicht von 20 kg bis < 40 kg, führt zu einer Propylenglycol-Exposition von 0,96 mg/kg/Tag.
- Eine Dosis von 5 mg zweimal täglich XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen, eingenommen von einem Kind mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg führt zu einer Propylenglycol-Exposition von 0,60 mg/kg/Tag.

*Natriumbenzoat*

Dieses Arzneimittel enthält 0,9 mg Natriumbenzoat pro ml.

*Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*****Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen***Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik (PK) von Tofacitinib durch andere Arzneimittel

Da Tofacitinib durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wahrscheinlich. Die Tofacitinib-Exposition ist erhöht, wenn gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) angewendet werden oder wenn die gleichzeitige Anwendung mindestens eines Arzneimittels zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 (z. B. Fluconazol) führt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin) verringert sich die Tofacitinib-Exposition. CYP2C19-Inhibitoren alleine oder P-Glykoprotein-Inhibitoren beeinflussen die PK von Tofacitinib wahrscheinlich nur unwesentlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol (starker CYP3A4-Inhibitor), Fluconazol (mittelstarker CYP3A4- und starker CYP2C19-Inhibitor), Tacrolimus (schwacher CYP3A4-Inhibitor) und Ciclosporin (mittelstarker CYP3A4-Inhibitor) erhöhte sich die AUC von Tofacitinib, während Rifampicin (ein starker CYP3A4-Induktor) die AUC erniedrigte. Die gleichzeitige Anwendung von Tofacitinib und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) kann zu einem Verlust oder zu einer Verringerung des klinischen Ansprechens führen (siehe Abbildung 1 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren mit Tofacitinib wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Fluconazol erhöhte den  $C_{max}$ -Wert von Tofacitinib, während Tacrolimus, Ciclosporin und Rifampicin den  $C_{max}$  von Tofacitinib senkten. Die gleichzeitige Anwendung von einmal wöchentlich 15-25 mg MTX hatte keine Auswirkung auf die PK von Tofacitinib bei RA-Patienten (siehe Abbildung 1 der Fachinformation).

Mögliche Beeinflussung der PK anderer Arzneimittel durch Tofacitinib

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tofacitinib mit einmal wöchentlich 15-25 mg MTX bei RA-Patienten verringerten sich die AUC und C<sub>max</sub> von MTX um 10 % bzw. 13 %. Das Ausmaß der Verringerung der MTX-Exposition rechtfertigt keine Veränderungen der individuellen MTX-Dosierung.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### ***Retardtabletten***

Das Kapitel „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ für die Retardtabletten entspricht dem der Filmtabletten mit Ausnahme des folgenden Unterschieds:

- Folgender Abschnitt entfällt:

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### ***Filmtabletten, Retardtabletten, Lösung zum Einnehmen***

#### Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Tofacitinib bei schwangeren Frauen. Tofacitinib erwies sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, und es beeinträchtigte die Geburt und die peri-/postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

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

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

#### Stillzeit

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

### Fertilität

Es wurden keine formalen Studien zur möglichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tofacitinib beeinträchtigte bei Ratten die weibliche Fertilität, aber nicht die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

#### ***Filmtabletten, Retardtabletten, Lösung zum Einnehmen***

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex 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.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe 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.*

Die folgenden Angaben finden sich nicht in Annex IV (Zulassung unter besonderen Bedingungen), sondern in Annex II Punkt D. Ein Annex IV wurde nicht erstellt. Im Folgenden werden die Informationen aus dem Annex II Punkt D sowie die Rote-Hand-Briefe zu Tofacitinib dargestellt.

#### **Annex II Punkt D**

##### ***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***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung von XELJANZ in jedem Mitgliedsstaat Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmittel, der Modalitäten zur Verteilung und aller sonstigen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem XELJANZ vermarktet wird, alle Ärzte, die vorhaben, XELJANZ zu verordnen, mit dem entsprechenden Schulungsmaterial versorgt werden.

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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem 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 Schulungsmaterial für Ärzte soll enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Arztbroschüre
- Checkliste für den verschreibenden Arzt
- Patientenpass
- Einen Verweis auf die Internetseite mit dem Schulungsmaterial und dem Patientenpass

Die Arztbroschüre soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Wichtige Informationen über die Sicherheitsprobleme, auf die die zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen (zRMM) gerichtet sind (z. B. Ernsthaftigkeit, Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität der Nebenwirkung, falls zutreffend)
- Angaben zu der Patientengruppe mit erhöhtem Risiko von Sicherheitsproblemen, auf die die zRMM gerichtet sind (z. B. Gegenanzeigen, Risikofaktoren, erhöhtes Risiko von Interaktionen mit bestimmten Arzneimitteln)
  - Das oben genannte Kernelement muss mit genauen Angaben zum VTE-Risiko, einschließlich VTE-Risikofaktoren, sowie mit Angaben zum Risiko für schwerwiegende Infektionen bei Patienten in einem Alter über 65 Jahren aktualisiert werden.
- Einzelheiten darüber, wie Sicherheitsprobleme minimiert werden können, auf die die zRMM gerichtet sind, mittels geeigneter Überwachung und Management (d. h. was zu tun ist, was zu unterlassen ist und wer im Hinblick auf verschiedenen Szenarien am ehesten betroffen ist, etwa wann die Verschreibung/ Einnahme einzuschränken oder zu beenden ist, wie das Arzneimittel anzuwenden ist, wann die Dosierung aufgrund von Laborbefunden, Anzeichen und Symptomen zu erhöhen/ zu senken ist)
  - Das oben genannte Kernelement sollte mit Anweisungen zur Minimierung des VTE-Risikos in der klinischen Praxis aktualisiert werden, d. h. dass Tofacitinib bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren mit Vorsicht angewendet werden soll und dass



zweimal täglich 10 mg nicht für die Erhaltungstherapie bei CU-Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren empfohlen wird, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative. Des Weiteren sollten genaue Angaben zur Minimierung des Risikos für schwerwiegende Infektionen bei Patienten über 65 Jahren gemacht werden.

- Kernbotschaften, die bei der Beratung der Patienten zu vermitteln sind
- Anweisungen, wie bei möglichen Nebenwirkungen vorzugehen ist
- Informationen über die BSRBR-, ARTIS-, RABBIT- und BIODABASER- und die CU-Register und die Bedeutung, sich daran zu beteiligen

Die Checkliste für den verschreibenden Arzt soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Auflistung der Tests, die während des Patientenscreenings zu Beginn der Behandlung und während der Erhaltungstherapie durchzuführen sind
- Dass der Impfstatus vor Beginn der Behandlung zu vervollständigen ist
- Ein spezifischer Hinweis darauf, dass die Patientin aufgeklärt wurde und versteht, dass Tofacitinib während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert ist und Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Tofacitinib und mindestens 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden müssen
- Dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tofacitinib mit dem Patienten besprochen und dem Patienten der Patientenpass ausgehändigt und erklärt werden muss
- Wichtige Begleiterkrankungen, bei denen Vorsicht geboten ist, wenn XELJANZ angewendet wird, und Erkrankungen, bei denen XELJANZ nicht angewendet werden sollte
- Auflistung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die mit der Anwendung von XELJANZ nicht kompatibel sind
- Die Notwendigkeit, mit den Patienten die mit der Anwendung von XELJANZ verbundenen Risiken zu besprechen, insbesondere in Bezug auf 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
- Die Notwendigkeit, jegliche Anzeichen und Symptome sowie Laborwertveränderungen zu kontrollieren, um die vorgenannten Risiken frühzeitig erkennen zu können.

Der Patientenpass soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Ein Warnhinweis für Ärzte, die den Patienten jemals behandeln, dass der Patient XELJANZ anwendet, z. B. in Notfallsituationen

- Dass die Behandlung mit XELJANZ das Risiko von Infektionen und nicht-melanozytärem Hautkrebs erhöhen kann
- Dass die Patienten den Arzt informieren sollten, wenn sie vorhaben, sich impfen zu lassen oder schwanger werden möchten
- Anzeichen und Symptome folgender Sicherheitsprobleme und/ oder wann sie ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollen: Infektionen, venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose [TVT] und Lungenembolie [LE]), Reaktivierung von Herpes zoster, nicht-melanozytärer Hautkrebs, Erhöhung der Transaminasen und Möglichkeit eines Arzneimittel-induzierten Leberschadens, gastrointestinale Perforation, interstitielle Lungenkrankheit, erhöhte Immunsuppression bei Anwendung in Kombination mit Biologika und Immunsuppressiva, einschließlich B-Lymphozyten-senkende Arzneimittel, erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen, wenn XELJANZ zusammen mit MTX angewendet wird, erhöhte Exposition gegenüber XELJANZ, wenn es gleichzeitig mit CYP3A4 und CYP2C19-Hemmern angewendet wird, Auswirkungen auf die Schwangerschaft und den Fötus, Anwendung in der Stillzeit, Auswirkung auf die Wirksamkeit von Impfungen und die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen.
- Die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes

Die Internetseite soll enthalten:

- Das Schulungsmaterial in digitaler Form
- Den Patientenpass in digitaler Form

Das Informationsmaterial für Patienten sollte enthalten:

- Gebrauchsinformation
- Patientenpass
- Hinweise zur Anwendung

### **Rote-Hand-Briefe**

Seit der Markteinführung von Tofacitinib sind 5 Rote-Hand-Briefe zu Tofacitinib erschienen (2-6). Die Inhalte dieser Rote-Hand-Briefe sind der Tabelle 3-40 zu entnehmen.

Tabelle 3-40: Übersicht über Rote-Hand-Briefe zu Tofacitinib

Datum	Kurzbeschreibung	Zusammenfassung	Referenz
20.03.2019	Erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Mortalität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in einer klinischen Prüfung 10 mg zweimal täglich erhalten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In einer derzeit laufenden klinischen Prüfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die Tofacitinib 10 mg zweimal täglich erhielten, wurde ein erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Gesamtmortalität berichtet. Die Studie umfasste Patienten mit RA im Alter ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor.</li> <li>• Bei dieser klinischen Prüfung war die Gesamtinzidenz von Lungenembolie im Studienarm mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich im Vergleich zum TNF-Arm der Studie um das Fünffache erhöht. Die Gesamtinzidenz war auch um etwa das Dreifache höher als bei der Behandlung mit Tofacitinib in anderen Studien im klinischen Studienprogramm für Tofacitinib.</li> <li>• Die Dosis von 10 mg Tofacitinib zweimal täglich ist in der Europäischen Union nicht zur Anwendung bei rheumatoider Arthritis zugelassen.</li> <li>• Verschreibende Ärzte sollten die in der Fachinformation für Tofacitinib zugelassene Dosis beachten, die für das Anwendungsgebiet RA 5 mg zweimal täglich beträgt.</li> <li>• Patienten, die Tofacitinib erhalten, sollten ungeachtet des jeweiligen Anwendungsgebiets auf Zeichen und Symptome von Lungenembolie überwacht werden und angewiesen werden, sofort einen Arzt zu konsultieren, falls Sie solche Symptome bei sich feststellen.</li> </ul>	(2)

Datum	Kurzbeschreibung	Zusammenfassung	Referenz
22.05.2019	Einschränkung der Anwendung von zweimal täglich 10 mg bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anwendung von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen eine oder mehrere der folgenden Gegebenheiten zutreffen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie</li> <li>– Herzinsuffizienz</li> <li>– früheres Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, entweder als tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie</li> <li>– Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung</li> <li>– Krebskrankung</li> <li>– Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen</li> </ul> </li> <li>• Weitere Risikofaktoren, die bei der Bewertung des Patientenrisikos für Lungenembolien in Betracht gezogen werden sollten, sind Lebensalter, Adipositas, Nikotinkonsum und Immobilisation.</li> <li>• Patienten, die bereits zweimal täglich mit 10 mg Tofacitinib behandelt werden und ein erhöhtes Risiko für Lungenembolien aufweisen, sollen auf eine alternative Therapie umgestellt werden.</li> <li>• Patienten, die Tofacitinib erhalten, sollten ungeachtet des jeweiligen Anwendungsgebiets auf Zeichen und Symptome einer Lungenembolie überwacht und angewiesen werden, sofort einen Arzt zu konsultieren, falls sie solche Symptome bei sich feststellen.</li> </ul>	(3)

Datum	Kurzbeschreibung	Zusammenfassung	Referenz
20.03.2020	Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten unter Behandlung mit Tofacitinib wurde ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für schwerwiegende venöse thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolien (davon einige mit tödlichem Ausgang) und tiefe Venenthrombosen beobachtet.</li> <li>• Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse sollte Tofacitinib, ungeachtet von Indikation und Dosis, nur mit Vorsicht eingesetzt werden.</li> <li>• Der Einsatz von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa und bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse wird nicht empfohlen, es sei denn, es steht keine geeignete Therapiealternative zur Verfügung.</li> <li>• Die empfohlene Dosis von zweimal täglich 5 mg zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und Psoriasis-Arthritis sollte nicht überschritten werden.</li> <li>• Patienten sind vor Beginn einer Therapie mit Tofacitinib darüber aufzuklären, welche Anzeichen und Symptome auf venöse thromboembolische Ereignisse hindeuten können. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten derartiger Symptome unter Behandlung mit Tofacitinib unverzüglich einen Arzt zu konsultieren.</li> <li>• Patienten über 65 Jahre haben ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von Infektionen. Daher sollte eine Behandlung mit Tofacitinib bei solchen Patienten nur in Betracht gezogen werden, wenn keine geeignete Therapiealternative zur Verfügung steht.</li> </ul>	(4)

Datum	Kurzbeschreibung	Zusammenfassung	Referenz
24.03.2021	Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorläufige Daten aus einer abgeschlossenen klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (A3921133) deuten auf ein höheres Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs [NMSC]) unter der Behandlung mit Tofacitinib im Vergleich zu Patienten, die mit einem TNF-Alpha-Inhibitor behandelt wurden.</li> <li>• Bei der Entscheidung, ob Sie Patienten Tofacitinib verschreiben oder ob diese weiterhin die Therapie fortsetzen, sollten Sie auch künftig den Nutzen und die Risiken einer Anwendung von Tofacitinib abwägen. Beachten Sie weiterhin die Empfehlungen in der Produktinformation von Tofacitinib.</li> <li>• Informieren Sie die Patienten, dass sie die Einnahme von Tofacitinib nicht ohne vorherige Rücksprache mit ihrem Arzt beenden sollten und dass sie sich bei Fragen oder Bedenken an ihren Arzt wenden sollen.</li> <li>• Die weitere Auswertung der Daten aus der Studie A3921133 und deren mögliche Relevanz für die Produktinformation von Tofacitinib wird derzeit von der EMA vorgenommen. Die endgültigen Schlussfolgerungen und Empfehlungen werden nach Abschluss der Bewertung bekannt gegeben.</li> </ul>	(6)
06.07.2021	Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In der abgeschlossenen klinischen Prüfung (A3921133) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren beobachtet.</li> <li>• Die Studie zeigte unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren auch eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, insbesondere von Lungenkrebs und Lymphomen, mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC).</li> <li>• Tofacitinib sollte nur dann bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben, bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.</li> <li>• Verordnende Ärzte sollten mit den Patienten die Risiken besprechen, die mit der Anwendung von XELJANZ verbunden sind, einschließlich des Risikos für Myokardinfarkt, Lungenkrebs und Lymphom.</li> </ul>	(5)
EMA: Europäische Arzneimittelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> ); MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>major adverse cardiac events</i> ); NMSC: nicht-melanozytärer Hautkrebs ( <i>non-melanoma skin cancer</i> ); RA: rheumatoide Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor			

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Tofacitinib Risiko-Management-Plan (*risk-management plan*, RMP) beschrieben (7, 8) und in

Tabelle 3-41 zusammengefasst. Im RMP wird als zusätzliche Maßnahme die Bereitstellung von Schulungs- bzw. Informationsmaterial für Ärzte und Patienten festgelegt (siehe Abschnitt 3.4.3).

Tabelle 3-41: Tofacitinib Risk-Management-Plan – Risikominimierungs-Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungs-Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Venöse thromboembolische Ereignisse (TVT/LE)	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Hinweise zur Dosierung für 10 mg 2-mal täglich sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Angaben zur Untersuchung von Patienten mit Anzeichen oder Symptomen eines venösen thromboembolischen Ereignisses (TVT/LE) und zum Absetzen der Tofacitinib-Behandlung bei Patienten mit Verdacht auf tiefe Venenthrombose (TVT/LE) sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
		Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
Schwerwiegende und andere wichtige Infektionen	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u>            Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung            Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen            Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung            Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen            Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u>            Empfehlungen zur Unterbrechung der Tofacitinib-Behandlung bei Patienten mit schwerwiegenden und anderen wichtigen Infektionen sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Schwerwiegende und andere wichtige Infektionen, für die Tofacitinib kontraindiziert ist, sind in Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten (aktive Tuberkulose, schwerwiegende Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen sind Gegenanzeigen).            Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung für schwerwiegende und andere wichtige Infektionen werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben, einschließlich Angaben, wie z. B., dass eine Tofacitinib-Therapie nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich lokalisierter Infektionen, eingeleitet werden sollte, dass Patienten während und nach der Behandlung mit Tofacitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen sind, und Empfehlungen bezüglich Tuberkulose.            Bei Patienten im Alter von über 65 Jahren sollte Tofacitinib nur in Betracht gezogen werden, wenn keine geeignete alternative Behandlung verfügbar ist.</p>
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
	Herpes zoster Reaktivierung	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen		Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre).



Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
Abfall der Neutrophilen und Neutropenie	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen  <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Dosisunterbrechung und Absetzen der Behandlung bei anormalen Laborbefunden einschließlich Neutropenie sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Informationen zur ANC-Kontrolle hinsichtlich eines Abfalls der Neutrophilen und Neutropenie sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Abfall der Lymphozyten und Lymphopenie	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen  <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Dosisunterbrechung und Absetzen der Behandlung bei anormalen Laborbefunden einschließlich Lymphopenie sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Informationen zur ALC-Kontrolle hinsichtlich eines Abfalls der Lymphozyten und Lymphopenie sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Abfall des Hämoglobins und Anämie	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
		<p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u></p> <p>Dosisunterbrechung und Absetzen der Behandlung bei anormalen Laborbefunden einschließlich Anämie sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Informationen zur Hämoglobin-Kontrolle hinsichtlich eines Abfalls des Hämoglobins und Anämie sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p>
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Anstieg der Blutfettwerte und Hyperlipidämie	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p>
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC)	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p>
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	<p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u></p> <p>Empfehlungen zu regelmäßigen Hautuntersuchungen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p>
Transaminasen-Erhöhung und mögliche	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
arzneimittelbedingte Leberschädigung		<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Angaben zur Kontrolle der Leberenzyme und zur Behandlungsunterbrechung bei Verdacht einer arzneimittelbedingten Leberschädigung, bis diese Diagnose ausgeschlossen worden ist, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
<b>Wichtige mögliche Risiken</b>		
Malignität	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
		<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Richtlinien zu Patienten mit aktuellem oder zurückliegendem Malignom sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Kardiovaskuläres Risiko	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
		<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Informationen zum Management von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie) im Rahmen der üblichen Standardbetreuung sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Keine
Magen-Darm-Perforationen	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
		<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Angaben bezüglich der unverzüglichen Untersuchung von Patienten mit erstmaligem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen abdomineller Komplikationen sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Interstitielle Lungen-erkrankung	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
		<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Keine
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Progressive multifokale Leukenzephalopathie	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Keine
Mortalität jeglicher Ursache	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
		<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Keine
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Keine
Erhöhte Immunsuppression bei Kombination mit bDMARD und immunsupprimierender Arzneimittel, einschließlich B-Lymphozyten senkender Arzneimittel	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
		<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Keine
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
Kombination von Tofacitinib mit MTX bei RA- oder PsA-Patienten		<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Keine
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre).
Virale Primärinfektion nach Impfung mit Lebendimpfstoffen	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung  <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Angaben dazu, dass vor Beginn der Therapie der Impfstatus der Patienten (insbesondere Patienten mit pJIA und Patienten mit juveniler PsA) entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden sollte, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
	Erhöhte Tofacitinib-Spiegel bei Kombination mit CYP3A4- und CYP2C19-Hemmern	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen		Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre).
Höhere Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen bei älteren Patienten	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
		<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Keine

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre).
Fehlende Informationen		
Effekte auf die Schwangerschaft und den Fötus	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit  <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Die Anwendung während der Schwangerschaft ist kontraindiziert und in Abschnitt 4.3 der Fachinformation beschrieben.  Informationen zu Auswirkungen auf die Schwangerschaft und den Fötus sind in Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten, einschließlich Angaben zur Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung mit Tofacitinib und für mindestens 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis bei Frauen im gebärfähigen Alter.
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Stillzeit	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit  <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Die Anwendung während der Stillzeit ist kontraindiziert und in Abschnitt 4.3 der Fachinformation beschrieben.
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Einfluss auf die Impfeffektivität und die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung  <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Angaben dazu, dass der Impfstatus der Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden sollte, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Patienten mit milder, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u>            Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung            Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen            Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u>            Empfehlungen zur Dosierung bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten.            Gegenanzeige zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist in Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten.</p>
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörungen	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u>            Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung            Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u>            Empfehlungen zur Dosierung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten.</p>
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Keine
Patienten mit nachgewiesener Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u>            Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u>            Angaben dazu, dass vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden sollte, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Keine
Krebspatienten	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung  <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Richtlinien zu Patienten mit aktuellem oder zurückliegendem Malignom sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Keine
Langzeit-sicherheit in Patienten mit Langzeit-Sicherheit bei Patienten mit pJIA und juveniler PsA (z. B. Wachstums- oder Entwicklungsstörungen)	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Keine
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	Keine
ALC: absolute Lymphozytenzahl; ANC: absolute Neutrophilenzahl; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CYP: Cytochrom P450; LE: Lungenembolie; MTX: Methotrexat; NMSC: nicht-melanozytärer Hautkrebs; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; PsA: Psoriasis-Arthritis; RA: Rheumatoide Arthritis; TVT: tiefe Venenthrombose		

*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.*

Keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden den Fach- und Gebrauchsinformationen sowie dem RMP zu Tofacitinib entnommen (1, 7, 8).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: XELJANZ<sup>®</sup> 5 mg / 10 mg Filmtabletten, 11 mg Retardtabletten, 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: August 2021.
2. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief vom 20.03.2019 zu XELJANZ<sup>®</sup> (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Mortalität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in einer klinischen Prüfung 10 mg zweimal täglich erhalten. 2019.
3. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief vom 22.05.2019 zu XELJANZ<sup>®</sup> (Tofacitinib): Einschränkung der Anwendung von zweimal täglich 10 mg bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien. 2019.
4. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief vom 20.03.2020 zu XELJANZ<sup>®</sup> (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen. 2020.
5. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief vom 06.07.2021 zu XELJANZ<sup>®</sup> (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und

- maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. 2021.
6. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief vom 24.03.2021 zu XELJANZ® (Tofacitinib): Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. 2021.
  7. Pfizer Europe MA EEIG. Tofacitinib Risk Management Plan. Version number: 12.4. Date of final sign off: 14 June 2021. 2021.
  8. Pfizer Europe MA EEIG. Tofacitinib Risk Management Plan. Version number: 13.3. Date of final sign off: 02 June 2021. 2021.

### 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 3-11 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 3-11 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.*

Zur Anwendung von Tofacitinib sind keine ärztlichen Leistungen erforderlich, die eine Anpassung des EBM erforderlich machen würden. Daher wird auf eine Auflistung ärztlicher Leistungen in Tabelle 3-42 verzichtet.

Tabelle 3-42: 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)
Nicht zutreffend			

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

Der Stand der Fachinformation für Tofacitinib ist August 2021 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.*

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

*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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten, 11 mg Retardtabletten, 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: August 2021.