

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ®)

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

Modul 3 A

Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis und der juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben

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

Stand: 13.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	94
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	105
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	115
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	117
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	118
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	121
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	121
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	149
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	150
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	157
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	166
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	167
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	167
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	168
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	172

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Subtypen der JIA gemäß ILAR-Kriterien (2)	20
Tabelle 3-2: Patientenauswahl für die InGef-Forschungsdatenbank in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ für die Population im Alter zwischen 2 und 15 Jahren, inzidente Fälle. Die Werte geben die Anzahl der verbleibenden Versicherten an	29
Tabelle 3-3: Patientenauswahl für die InGef-Forschungsdatenbank in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ für die Population im Alter zwischen 2 und 17 Jahren, prävalente Fälle. Die Werte geben die Anzahl der verbleibenden Versicherten an	31
Tabelle 3-4: ICD-10-GM-Kodierungen für die Diagnose der JIA-Subtypen pJIA und jPsA gemäß ILAR-Klassifikation in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“	32
Tabelle 3-5: Inzidenz relevanter JIA-Diagnosen im Jahr 2018 basierend auf der InGef- Forschungsdatenbank	34
Tabelle 3-6: Prävalenz relevanter JIA-Diagnosen im Jahr 2018 basierend auf der InGef- Forschungsdatenbank	35
Tabelle 3-7: Inzidenz relevanter JIA-Diagnosen im Jahr 2018 stratifiziert nach Alter basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank	36
Tabelle 3-8: Prävalenz relevanter JIA-Diagnosen im Jahr 2018 stratifiziert nach Alter basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank	36
Tabelle 3-9: Inzidenz relevanter JIA-Diagnosen im Jahr 2018 stratifiziert nach Geschlecht basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank	37
Tabelle 3-10: Prävalenz relevanter JIA-Diagnosen im Jahr 2018 stratifiziert nach Geschlecht basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank	38
Tabelle 3-11: Prävalenz und Inzidenz der pJIA und jPsA in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2018 gemäß der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank	40
Tabelle 3-12: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der pJIA und jPsA in Deutschland für 2021 bis 2026	41
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-14: Zur Identifizierung der Behandlungen herangezogene ATC-Kodierungen	46
Tabelle 3-15: Anzahl und Anteil der Patienten mit pJIA oder jPsA mit vordefinierten Behandlungsmustern in inzidenten Kohorten basierend auf der InGef- Forschungsdatenbank	47
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Berechnung der Zielpopulation von Tofacitinib sowie der Teilpopulationen 1 und 2	49
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	51

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-21: Durchschnittliche Körpermaße von Kindern ab 2 Jahren und Jugendlichen bis < 18 Jahre bezogen auf das Jahr 2017 für alle Geschlechter (18).	73
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	95
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	101
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	102
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	105
Tabelle 3-27: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.....	123
Tabelle 3-28: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und juveniler PsA ab einem Alter von zwei Jahren.....	124
Tabelle 3-29: Niedrige absolute Lymphozytenzahl	125
Tabelle 3-30: Niedrige absolute Neutrophilenzahl	126
Tabelle 3-31: Niedriger Hämoglobinwert	126
Tabelle 3-32: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion.....	127
Tabelle 3-33: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	128
Tabelle 3-34: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.....	129
Tabelle 3-35: Niedrige absolute Lymphozytenzahl	130
Tabelle 3-36: Niedrige absolute Neutrophilenzahl	130
Tabelle 3-37: Niedriger Hämoglobinwert	131
Tabelle 3-38: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion.....	132
Tabelle 3-39: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	132
Tabelle 3-40: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und juveniler PsA ab einem Alter von zwei Jahren.....	133
Tabelle 3-41: Niedrige absolute Lymphozytenzahl	134
Tabelle 3-42: Niedrige absolute Neutrophilenzahl	135
Tabelle 3-43: Niedriger Hämoglobinwert	135

Tabelle 3-44: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion.....	136
Tabelle 3-45: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	136
Tabelle 3-46: Übersicht über Rote-Hand-Briefe zu Tofacitinib	154
Tabelle 3-47: Tofacitinib Risk-Management-Plan – Risikominimierungs-Maßnahmen.....	157
Tabelle 3-48: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	168

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Für die Untersuchung vordefinierter Behandlungsmuster bei inzidenten Patienten herangezogener Pool der Kohorten 2014 und 2015.	44
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALC	Absolute Lymphozytenzahl
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ARTIS	<i>Antirheumatic Therapies in Sweden</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	<i>area under the curve</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
bDMARD	Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>)
BIODABASER	<i>Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas</i>
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BSRBR	<i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i>
csDMARD	Klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug</i>)
CU	Colitis ulcerosa
CYP	Cytochrom P450
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>disease-modifying antirheumatic drug</i>)
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GT	Glutamyltransferase
Hb	Hämoglobin

Abkürzung	Bedeutung
HBc	Hepatitis B-Core
HBs	Hepatitis B-Surface
HBsAg	HBV-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HDL	Lipoprotein-Cholesterin hoher Dichte
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
i.v.	intravenös
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in 10. Revision, deutsche Modifikation (<i>International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification</i>)
IL	Interleukin
ILAR	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit
JAK	Januskinase
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
jPsA	Juvenile Psoriasis-Arthritis
KBV	kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LDL	Lipoprotein-Cholesterin niedriger Dichte
LE	Lungenembolie
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>major adverse cardiac events</i>)
MAH	MARKETING authorisation holder
MTX	Methotrexat
NMSC	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (<i>non-melanoma skin cancer</i>)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OA	Oligoarthritis
PA	Polyarthritis
pJIA	Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Abkürzung	Bedeutung
PsA	Psoriasis-Arthritis
PZN	Pharmazentralnummer
R-	Rheumafaktor-negativ
RA	Rheumatoide Arthritis
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
RF	Rheumafaktor
RF+	Rheumafaktor-positiv
RMP	Risikomanagement-Plan
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
sJIA	Systemische juvenile idiopathische Arthritis
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	Zielgerichtetes synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug</i>)
TVT	Tiefe Venenthrombose
VTE	Venöse Thromboembolie
VZV	Varicella-Zoster-Virus
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung 2
zRMM	zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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 indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. (DMARD = krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum [*disease-modifying antirheumatic drug*])

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 (1).

Im Folgenden wird das Anwendungsgebiet unter der Kurzbezeichnung „pJIA/ jPsA“ zusammengefasst, welche sowohl die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA) als auch die juvenile PsA (jPsA) umfasst.

Es werden zwei Teilpopulationen betrachtet, die sich hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) unterscheiden:

Teilpopulation 1

Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben.

Im Folgenden wird für Teilpopulation 1 die Kurzbezeichnung „bDMARD-naïve Patienten mit pJIA/ jPsA“ verwendet. (bDMARD = biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum [*biological disease-modifying antirheumatic drug*])

Die zVT ist ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

Teilpopulation 2

Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

Im Folgenden wird für Teilpopulation 2 die Kurzbezeichnung „bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA“ verwendet.

Die zVT ist ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit 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 2020-B-174) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) u. a. zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 27.08.2020 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 05.10.2020 übermittelt (2). Der G-BA hat im Rahmen dieser Beratung basierend auf dem damaligen Wortlaut des Anwendungsgebietes „Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter“ die folgenden 3 Teilpopulationen unterschieden:

- Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben
- Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) (einschließlich MTX) angesprochen haben
- Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für diese Teilpopulationen hat der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs die folgende zVT in Abhängigkeit der ursprünglichen Teilpopulationen festgesetzt:

- Klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX) als Mono- oder Kombinationstherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus für Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit NSAR angesprochen haben
- Ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit für Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben
- Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie für Patienten ab 2 Jahren mit

aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Da nach dem Beratungsgespräch das Anwendungsgebiet bezüglich der Vorbehandlung auf Patienten, die unzureichend auf DMARD (einschließlich MTX) oder bDMARD angesprochen haben, eingeschränkt wurde, entfällt die Teilpopulation der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit NSAR angesprochen haben, und es werden nur die folgenden Teilpopulationen mit den jeweiligen zVT in diesem Nutzendossier betrachtet:

Teilpopulation 1

Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben.

zVT: Ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit.

Teilpopulation 2

Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

zVT: Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie.

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.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Tofacitinib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde (1, 2).

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. Stand August 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-174 - Tofacitinib zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis. 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die im Kindes- und Jugendalter auftritt und durch eine chronische Gelenkentzündung charakterisiert ist. Sie ist die häufigste rheumatologische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen mit einer jährlichen Inzidenz von 2 bis 20 pro 100.000 und einer Prävalenz von 16 bis 150 pro 100.000 (1). Die JIA ist ein Überbegriff für mehrere Subtypen von Arthritiden, die bei Kindern und Jugendlichen vor dem vollendeten 16. Lebensjahr auftreten und eine Dauer von mindestens 6 Wochen sowie eine unklare Ätiologie aufweisen (2).

Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen dieser pädiatrischen Autoimmunerkrankung sind bis heute nicht vollständig bekannt. Vermutet wird ein Zusammenspiel von erblicher Veranlagung und äußeren Faktoren wie Entzündungen, psychischen Traumata, Stress und Viren. Es hat sich gezeigt, dass endo- und exogene Antigene mit verstärkter Entzündungsreaktion eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen (3). Neueren Studien zufolge könnte die Darmflora einen relevanten Faktor für Autoimmunerkrankungen darstellen, einschließlich der JIA mit ihren Unterformen (4). Die familiäre Häufung von Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit JIA legt die genetische Komponente der Erkrankung nahe (5). Als genetische Faktoren werden unter anderem die genetische Variante B27 des humanen Leukozytenantigens (HLA) sowie mehrere genetische Varianten von HLA-DRB1 diskutiert (6, 7). Weiterhin wird angenommen, dass verschiedene Infektionen für die JIA-Pathogenese verantwortlich sind, darunter Darminfektionen, Parvovirus B19, Röteln, Mumps, Hepatitis B, Epstein-Barr-Virus sowie Mykoplasmen- und Chlamydieninfektionen (8, 9). Aus noch ungeklärten Gründen kommt es durch diese Faktoren zu einer Überaktivierung des Immunsystems der Kinder und Jugendlichen, das sich dann gegen körpereigene Strukturen richtet und Entzündungsprozesse an den Gelenken in Gang setzt. Hierbei werden Immunzellen wie T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, dendritische Zellen und Makrophagen aktiviert und pro-inflammatorische Zytokine (Interleukin 1 und 6, Tumornekrosefaktor [TNF] alpha) sezerniert. Dadurch erhöht sich die Konzentration des C-reaktiven Proteins und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) – beides Marker für das Vorliegen akuter Entzündungen (3).

Klassifikation

Nach der Klassifikation der *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) ist die JIA ein Überbegriff für mehrere Subtypen von Arthritiden, die bei Kindern und Jugendlichen vor dem vollendeten 16. Lebensjahr auftreten und eine Dauer von mindestens 6 Wochen sowie eine unklare Ätiologie aufweisen (2). Diese Subtypen sind die Rheumafaktor-positive (RF+) und die Rheumafaktor-negative (RF-) Polyarthrititis (PA), die Oligoarthrititis (OA), die systemische JIA (sJIA), die Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA), die Psoriasis-Arthritis (PsA) und andere Arthritiden, die nicht eindeutig den eben aufgezählten Subtypen zugeordnet werden können (10).

Anhand der letztgenannten Subgruppe der anderen Arthritiden, die jene Arthritiden umfasst, die keinem der anderen Subtypen oder mehr als einem Subtyp zugeordnet werden können (2), wird deutlich, dass Übergänge bzw. Überschneidungen zwischen den Subtypen möglich sind. So können Patienten beispielsweise sowohl die Kriterien für PsA als auch für PA erfüllen (11). Prinzipiell können alle Subtypen der JIA mit einem polyartikulären Verlauf einhergehen, d.h. kumulativ 5 oder mehr Gelenke betreffen (2, 12). Zur polyartikulären JIA (pJIA) zählen im engeren Sinne die RF+ PA (auch „seropositive JIA“ genannt) und die RF- PA (12). Weitert sich die OA nach den ersten sechs Monaten auf fünf oder mehr Gelenke aus, wird sie als erweiterte („extended“) OA bezeichnet (2).

RF- PA und RF+ PA

Die PA ist dadurch gekennzeichnet, dass während der ersten 6 Monate der Erkrankung mindestens 5 Gelenke betroffen sind (2, 12). Sie wird daher dem Überbegriff polyartikuläre JIA zugeordnet, welcher diejenigen Subtypen zusammenfasst, bei denen im Verlauf der Erkrankung mindestens 5 Gelenke betroffen sind. Die RF- PA und die RF+ PA unterscheiden sich hinsichtlich des Vorliegens von Rheumafaktoren voneinander, sowie in Bezug auf die Häufigkeit: Während die RF- PA etwa bei einem Fünftel der JIA-Betroffenen vorliegt, wird die RF+ PA nur bei etwa jedem 20. Patienten mit JIA festgestellt (13).

Die RF- PA betrifft vornehmlich ältere Kinder, es gibt jedoch 2 Inzidenzspitzen: einerseits im Alter von 2-4 Jahren und andererseits im Alter von 6-12 Jahren. Mädchen entwickeln diese Form doppelt so häufig wie Jungen. Neben meist symmetrisch vorliegenden Arthritiden in großen Gelenken sowie kleinen Gelenken an Händen und Füßen werden auch allgemeine Symptome wie Morgensteifigkeit, leicht erhöhte Temperatur, Schwäche oder Gewichtsverlust beobachtet. Entzündliche Veränderungen am Auge wie die Uveitis finden sich bei etwa 5 % der Patienten (13).

Die RF+ PA betrifft ebenfalls vorwiegend Mädchen. Das klinische Bild umfasst eine symmetrische Polyarthrititis in kleinen Gelenken der Hände und Füße. Große Gelenke wie Knie, Hüfte oder Schulter sind bei etwa einem Drittel der Kinder ebenfalls betroffen (14).

OA

Die OA ist mit etwa 50 % die häufigste Form der JIA (15, 16). Sie tritt in der Regel bei Kleinkindern (häufiger Mädchen) auf und betrifft überwiegend große Gelenke, insbesondere Knie und Knöchel, gelegentlich auch Ellenbogen und Handgelenk, selten die Hüfte. Bei der OA sind in den ersten 6 Monaten der Erkrankung bis zu 4 Gelenke betroffen (2). Bleiben auch im weiteren Verlauf der OA maximal 4 Gelenke betroffen, handelt es sich um eine persistierende OA (2). Weitete sich die Arthritis hingegen nach den ersten 6 Monaten auf 5 oder mehr Gelenke aus, sodass ein polyartikulärer Verlauf vorliegt, wird von einer erweiterten OA gesprochen (2), die ebenso wie die PA der pJIA zugeordnet wird. Eine erweiterte OA entwickelt sich häufig bei Patienten mit Beteiligung der Gelenke der oberen Extremitäten, sowie wenn die BSG zu Beginn der Erkrankung sehr hoch ist. Eine Gelenkschädigung ist bei Patienten mit erweiterter Oligoarthritis wahrscheinlich (17).

sJIA

Die sJIA ist mit 4-17 % eine seltene Form der JIA. Patienten weisen häufig eine symmetrische polyartikuläre Beteiligung auf. Die Arthritis geht mit täglichem intermittierendem Fieber einher und einem oder mehreren der folgenden Symptome: charakteristischer Hautausschlag, generalisierte Lymphadenopathie, Vergrößerung von Leber oder Milz und Serositis (17).

EAA

Die EAA ist ein weiterer Subtyp der JIA, der etwa 15 % der JIA-Patienten betrifft (18). Er umfasst bestimmte Formen der Spondyloarthritis. Koexistierende Arthritis und Enthesitis sind für die Klassifizierung der EAA ausreichend, sofern keine anderen Ausschlusskriterien vorliegen. Wenn der Patient nicht sowohl an Arthritis als auch an Enthesitis leidet, müssen zusätzliche Merkmale vorhanden sein, die auf eine Spondyloarthritis hindeuten (19). Der Erkrankungsbeginn liegt häufig um das 10. Lebensjahr herum, selten vor dem 6. Lebensjahr. Jungen sind deutlich häufiger betroffen als Mädchen. Initial liegt meist eine asymmetrische Arthritis an einem der großen Gelenke der unteren Extremitäten und/oder eine Enthesitis vor, die meist die Achillessehne betrifft. Bis zur Hälfte der Patienten entwickelt im Erkrankungsverlauf eine Beteiligung des Achsenskeletts mit Einschränkungen der Wirbelsäulenbeweglichkeit und Ileosakralgelenkbeteiligung (20). Patienten mit EAA weisen ein hohes Risiko für die Uveitis auf (21).

jPsA

Die jPsA betrifft etwa 5 % der Patienten mit JIA (22). Sie wird in 2 Subtypen differenziert, die sich nach dem Alter bei Erkrankungsbeginn unterscheiden: Eine früh einsetzende Erkrankung ist durch kleine Gelenkbeteiligung, Daktylitis und den Nachweis positiver antinukleärer Antikörper gekennzeichnet und tritt vermehrt bei Mädchen auf. Die spät einsetzende jPsA ähnelt der PsA im Erwachsenenalter, mit Psoriasis, Enthesitis und Axialerkrankung (22). Sie tritt häufiger bei Jungen auf. Im Gegensatz zu anderen JIA-Subtypen, mit Ausnahme der sJIA, haben Kinder mit PsA ein höheres Risiko für ein Wiederaufflammen der Erkrankung nach inaktiver Erkrankung oder dem Behandlungsende (23, 24).

Symptome

Die JIA äußert sich in erster Linie durch muskuloskelettale Beschwerden wie Gelenkschwellung, Schmerzen, Morgensteifigkeit, Überwärmung der Gelenke und Ansammlung von Flüssigkeit in den Gelenken (13). Hinzukommen können auch Fieber, Müdigkeit, Schwäche und Appetitlosigkeit (25). Das Ausmaß der Symptome kann bis hin zu irreparablen Schäden der Gelenke, Organschädigungen und Wachstumsstörungen reichen. Bei etwa 10 % der Patienten manifestiert sich die Erkrankung zudem extraartikulär in Form einer Uveitis, die mit weiteren beeinträchtigenden Symptomen wie Kopfschmerzen, Lichtempfindlichkeit und Sehstörungen verbunden sein kann (3). Ein Teil der Kinder entwickelt zudem psychische Symptome wie Angst und Depressionen (26, 27). Im Folgenden werden die Erkrankungssymptome je nach Subtyp der JIA näher erläutert.

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

RF- PA und RF+ PA

Bei der RF- PA zeigen sich zu Beginn der Erkrankung meist zunächst unspezifische Symptome. Es können leichte Schwellungen vorliegen und eine geringe Überwärmung. Trotzdem ist die Bewegungsfähigkeit meist schon zu Beginn auffällig eingeschränkt. Anfangs sind meist die kleinen Gelenke der Hände und Füße betroffen (13). Im natürlichen Verlauf der Erkrankung kommt es dann auch zu Entzündungen der Knie- und Sprunggelenke, die in seltenen Fällen jedoch auch schon zu Beginn der Erkrankung beteiligt sein können. Zudem wurde auch eine Beteiligung der Halswirbelsäule, der Schulter und der Hüfte beobachtet (3). Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einer ausgeprägten Gelenkosteoporose kommen. Da die entzündeten Gelenke oft schneller reifen, treten auch Wachstumsstörungen im Sinne eines unregelmäßigen Wachstums auf. Im weiteren Verlauf entwickelt sich daraus zumeist ein Minderwachstum und eine Rückbildung der Muskulatur. Im späten Erkrankungsverlauf kann es zudem zu Gelenkzerstörung kommen (3, 28).

Der klinische Verlauf der RF+ PA erinnert an die adulte rheumatoide Arthritis (RA, definitionsgemäß ab dem vollendeten 16. Lebensjahr): Subkutane rheumatische Knötchen, die histologisch den Rheumaknoten bei der RA ähneln, werden bei etwa einem Drittel der RF-positiven Patienten gesehen (14). Die RF+ PA führt am häufigsten zu Gelenkschäden. Erosionen werden bei fast allen Kindern in den ersten 5 Jahren nach Ausbruch der Erkrankung im Röntgenbild festgestellt. Sie treten in erster Linie an den kleinen Gelenken der Hände und Füße auf. Eine konsequente Therapie, z.B. mit bDMARDs, ist in der Lage, diesen Prozess erheblich zu verzögern. Auch schwere extraartikuläre Komplikationen wie Aorteninsuffizienz und interstitielle Veränderungen innerhalb der Lunge können bei dieser Form der JIA auftreten. Sporadisch kommt es zur Entwicklung einer akuten oder chronischen Uveitis, die im ungünstigsten Fall zum vollständigen Verlust der Sehfähigkeit führen kann (13).

Erweiterte OA

Sind im Verlauf der OA auch nach den ersten 6 Monaten der Erkrankung nicht mehr als 4 Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen, liegt eine persistierende OA vor, sind hingegen 5 oder mehr Gelenke betroffen, wird von einem polyartikulären Verlauf im Sinne einer erweiterten OA gesprochen (2). Betroffen sind dann meist Knie- und/oder Sprunggelenke, aber auch einzelne Finger- oder Zehengelenke. Auch eine Uveitis wird in etwa 30 % der Fälle beobachtet (14). Wird diese nicht rechtzeitig erkannt, können sich Folgeschäden am Auge entwickeln. Hierzu gehören Bandkeratopathie, Synechien, Katarakt und Glaukom, wodurch die Sehkraft beeinträchtigt werden kann. Eine erweiterte OA ist mit einer schlechteren Prognose verbunden als eine persistierende OA: Patienten mit erweiterter OA haben häufig auch im Erwachsenenalter noch eine aktive Erkrankung, während etwa 80 % der Kinder mit persistierender OA im Erwachsenenalter gesund sind (15).

sJIA

Zu Beginn der sJIA stehen oft Fieber und Hauterscheinungen an Rumpf und Gliedmaßen im Vordergrund. Die Arthritis tritt häufig erst bis zu einige Monaten nach diesen Allgemeinsymptomen auf. Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten diese unspezifischen Symptome in den Hintergrund und es zeigt sich eine symmetrische polyartikuläre Manifestierung (17, 29). Wegen der hohen Entzündungsaktivität werden insbesondere bei der sJIA auch heute noch Amyloidose und Kleinwuchs – beides in ca. 10 % der Fälle – beobachtet (29). Kinder mit sJIA sind dem Risiko ausgesetzt, ein Makrophagen-Aktivierungssyndrom zu entwickeln, eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation, die durch eine massive Überproduktion proinflammatorischer Zytokine verursacht wird (17).

EAA

Kinder mit EAA weisen zu Erkrankungsbeginn typischerweise an den unteren Extremitäten eine asymmetrische Oligoarthritis auf und berichten oft über Sehnenansatzbeschwerden. Diese finden sich häufig am Achillessehnenansatz. Ebenfalls typisch sind Entzündungen im Bereich der Fußwurzel und eine begleitende Uveitis (30). Die EAA geht in den meisten Fällen im Erwachsenenalter in eine Spondyloarthropathie über. Etwa die Hälfte der pädiatrischen Patienten entwickelt nach Jahren eine ankylosierende Spondylitis (30). In deren Verlauf kann es zu erheblichen Einschränkungen durch eine Versteifung der Wirbelsäule und Deformitäten kommen (31). Eine frühe Entzündungskontrolle ist daher von großer Bedeutung, um Spätfolgen zu reduzieren.

jPsA

Bei Kindern mit jPsA liegt zu Beginn eine Arthritis und Psoriasis vor oder aber eine Arthritis und mindestens 2 der folgenden Kriterien: Daktylitis, Nagelauffälligkeiten (z. B. Ölflecken, Grübchen/ Tüpfelnägel oder Onycholyse) oder positive Familienanamnese für Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades (32). Diese Kriterien erfüllen etwa 6-8 % der Patienten mit juveniler Arthritis (32).

Die jPsA kann wie eine frühkindliche OA mit Augenbeteiligung im Sinne einer Uveitis, wie eine Polyarthrititis oder auch wie eine Arthritis mit prädominanter Enthesitis verlaufen (33).

Diagnostik

Die JIA wird klinisch diagnostiziert, aktuell basierend auf der Klassifikation der ILAR (2). Das bedeutet, dass nach Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlicher Präsentation anhand der Zahl der betroffenen Gelenke in den ersten 6 Erkrankungsmonaten auf eine der JIA-Formen geschlossen wird. Auch extraartikuläre Manifestationen, einige wenige Laborparameter sowie die Familienanamnese fließen in die Diagnostik ein (10). Ob es sich um eine pJIA handelt, ist von der Anzahl der betroffenen Gelenke abhängig. Wenn kumulativ 5 oder mehr Gelenke betroffen sind, wird von einem polyartikulären Verlauf gesprochen (2, 12).

Tabelle 3-1: Subtypen der JIA gemäß ILAR-Kriterien (2)

JIA-Subtyp	Definition
Systemische Arthritis (sJIA)	Arthritis und Fieber (intermittierend, ≥ 2 Wochen) sowie mindestens ein weiteres Kriterium: flüchtiger erythematöser Hautausschlag, generalisierte Lymphknotenvergrößerung, Hepato- und/ oder Splenomegalie, Serositis
Oligoarthritis (OA)	Arthritis von 1 bis 4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate. Unterschieden wird zwischen persistierender OA (kumulativ im Verlauf maximal 4 Gelenke in Entzündungsprozess einbezogen) und erweiterter OA (nach den ersten 6 Erkrankungsmonaten > 4 Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen).
Rheumafaktor-negative Polyarthritis (RF- PA)	Arthritis in > 4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und negativer Test auf Rheumafaktoren (RF)
Rheumafaktor-positive Polyarthritis (RF+ PA)	Arthritis in > 4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und mindestens 2 positive Tests auf RF im Abstand von 3 Monaten
Psoriasis-Arthritis (PsA)	Arthritis und Psoriasis, oder Arthritis und mindestens 2 der folgenden Kriterien: Daktylitis, Nagelveränderungen (Tüpfelung oder Onycholyse), Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades
Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)	Arthritis und Enthesitis oder Arthritis und mindestens 2 der folgenden Kriterien: Druckschmerz über den Iliosakralgelenken und/ oder entzündlicher Rückenschmerz lumbosakral, HLA-B27-Nachweis, Junge mit einem Erkrankungsbeginn > 6 Jahre, akute (symptomatische) anteriore Uveitis, ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem Angehörigen 1. Grades
Andere Arthritis	Arthritiden, die nicht eindeutig den o. g. definierten Subtypen zugeordnet werden können

Therapieziel und zur Verfügung stehende medikamentöse Therapien

Wie bei vielen der rheumatischen Erkrankungen ist das Behandlungsziel nicht die Heilung, sondern die Remission oder die klinisch inaktive Erkrankung (34). Bei Kindern und Jugendlichen mit pJIA/ jPsA ist es besonders wichtig, eine rasche und möglichst komplette Symptom- und Entzündungskontrolle (Remission) zu erreichen, um Folgeschäden und Begleiterkrankungen zu reduzieren oder bestenfalls zu verhindern. Das Ermöglichen einer normalen Alltagsfunktion und einer altersgerechten Entwicklung mit möglichst optimaler Lebensqualität gehört ebenfalls zu den Behandlungszielen bei Kindern und Jugendlichen (10). Insbesondere seit der Erweiterung der therapeutischen Optionen um bDMARDs ist eine frühe Remission und die Verhinderung bleibender Folgeschäden leichter zu erreichen als früher (35).

Bei Verdacht auf eine rheumatische Erkrankung sollte innerhalb von 6 Wochen nach Symptombeginn die Überweisung zu einem Kinder- und Jugendrheumatologen und zeitnah die Vorstellung bei einem Augenarzt zur Uveitis-Diagnostik erfolgen, denn je früher nach Symptombeginn die Diagnose gestellt wird, umso höher sind die Chancen auf das Erreichen einer inaktiven Erkrankung als Hauptziel der Behandlung (10, 36, 37). Je früher das Behandlungsziel erreicht wird, umso geringer ist das Risiko für Folgeerkrankungen und dauerhafte Schädigungen wie Osteoporose, Uveitis, Wachstumsstörungen und einige andere Schädigungen, die früh im Verlauf der pJIA/ jPsA auftreten (21, 38, 39). Auch die Lebensqualität und die Ausübung der Aktivitäten des täglichen Lebens können durch eine frühzeitige adäquate Therapie messbar verbessert werden (40-42).

Empfehlungen für die Behandlung der JIA sind in der deutschen S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“ festgehalten (10). Darüber hinaus finden sich Empfehlungen in weiteren internationalen Leitlinien und Übersichtsarbeiten (43-46), denen jedoch eine geringere Relevanz für den Behandlungsalltag in Deutschland beizumessen ist als der deutschen S2k-Leitlinie. Bestandteil der medikamentösen Behandlung der pJIA/ jPsA sind NSAR, Glucocortikoide und DMARDs. DMARDs werden unterteilt in klassische DMARDs und in bDMARDs. Zu den klassischen DMARDs, die auch als konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs) bezeichnet werden, gehört MTX. Bei bDMARDs – sogenannten Biologika – handelt es sich um biotechnologisch produzierte Wirkstoffe, die gezielt in den entzündlichen Krankheitsprozess eingreifen. In Deutschland bei pJIA zugelassen sind aktuell die bDMARDs Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab. Eine neuartige Klasse stellen die zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) dar; Tofacitinib ist der erste im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA zugelassene Wirkstoff dieser Klasse. Welche Medikamente zur Behandlung eingesetzt werden, richtet sich nach der Erkrankungsschwere und der Vorbehandlung unter Einbeziehung individueller Wirksamkeit, Verträglichkeit und Kontraindikationen (10).

Therapieempfehlung für Patienten ohne Vorbehandlung

Bei nicht vorbehandelten Patienten mit pJIA empfiehlt die S2k-Leitlinie eine Initialtherapie mit einem csDMARD, bevorzugt MTX („Soll“-Empfehlung) gegenüber NSAR (10). Bei Patienten mit pJIA und unzureichender Wirksamkeit von NSAR soll ebenfalls MTX eingesetzt werden. NSAR sollen bei allen Subtypen der JIA unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus zur Symptomverbesserung einer aktiven Arthritis initial vor Diagnosestellung oder bei Bedarf begleitend eingesetzt werden. Der Einsatz von Glucocorticoiden wird nur vorübergehend und nur bei hoher Krankheitslast empfohlen (10).

Therapieempfehlung für Patienten mit csDMARD-Vorbehandlung

Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf ein csDMARD wie MTX empfiehlt die deutsche S2k-Leitlinie den Einsatz eines bDMARDs wie eines TNF-Inhibitors (Adalimumab, Etanercept, Golimumab) oder Tocilizumab oder Abatacept (10). Die konkrete Therapieentscheidung wird nach Maßgabe des Arztes getroffen und hängt von patientenindividuellen Faktoren wie z.B. extraartikulären Manifestationen und JIA-Subtyp ab. Die Hauptbedenken beim Einsatz von bDMARDs sind ein erhöhtes Infektionsrisiko, insbesondere für Tuberkulose, und die Entwicklung von Malignomen (18, 47, 48). Die Verträglichkeit von bDMARDs wurde in zahlreichen Beobachtungsstudien (49) sowie anhand der Daten aus dem deutschen BIKER-Register (Biologika in der Kinderrheumatologie) eingehend untersucht (50). Die Erhebungen betätigen die insgesamt gute Verträglichkeit von bDMARDs. So zeigen auch die Ergebnisse einer kürzlich publizierten retrospektiven Kohortenstudie mit 405 JIA-Patienten, dass die untersuchten bDMARDs einschließlich Etanercept, Adalimumab und Tocilizumab sicher und effektiv eingesetzt werden konnten (35): Die meisten Nebenwirkungen waren vorübergehend, und nur in 3 Fällen (2,4 %) wurde die Medikation aufgrund von Nebenwirkungen modifiziert (35). Auch die Auswertung internationaler Registerdaten bestätigt die Sicherheit von bDMARDs in der Therapie von Patienten mit pJIA (47).

Therapieempfehlung für Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung

Patienten, die bereits ein bDMARD erhalten haben und auf die Therapie nicht oder nur unzureichend angesprochen haben oder von denen die Therapie nicht vertragen wurde, sollen gemäß der S2k-Leitlinie unter Einbeziehung individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen ein anderes in der Indikation zugelassenes bDMARD erhalten (10).

Ergänzende Therapiemaßnahmen

Ergänzend zur medikamentösen Behandlung der pJIA/ jPsA soll gemäß S2k-Leitlinie eine nicht-medikamentöse Therapie erfolgen. Nicht-medikamentöse Maßnahmen sind z. B. Physiotherapie und Ergotherapie sowie psychosoziale Unterstützung (10). Diese Maßnahmen sind bei Bedarf langfristig begleitend zur medikamentösen Therapie anzuwenden. Eine Fortführung der medikamentösen Behandlung über das Jugendalter hinaus ist in über der Hälfte der Fälle erforderlich (10).

Charakterisierung der Zielpopulation

Das vorliegende Dokument bezieht sich auf folgende Zielpopulation für Tofacitinib:

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven pJIA (RF+ oder RF- PA und erweiterte OA) und der juvenilen PsA bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben.

Tofacitinib kann in Kombination mit MTX angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist (51).

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.

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, der Langzeitfolgen (z. B. Gelenkschäden und Erblindung) und der damit verbundenen verminderten Lebensqualität sehr hoch. Das primäre Therapieziel bei pJIA/ jPsA ist daher eine rasche und möglichst komplette Symptom- und Entzündungskontrolle (Remission) oder, wenn dies nicht erreicht werden kann, eine möglichst geringe Krankheitsaktivität (34).

Durch die in den Gelenken auftretenden Entzündungen können diese massiv geschädigt und unwiederbringlich zerstört werden. Eine rasche Therapie ist daher unbedingt erforderlich. Leitlinienempfehlungen zielen darauf ab, dass Patienten mit pJIA/ jPsA die Remissionsphase schnellstmöglich erreichen (10). Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung benötigen die Patienten nicht nur eine rasch beginnende, sondern auch eine langfristige Behandlung. Eine notwendige Langzeittherapie ist bisher oftmals durch auftretende Kontraindikationen, Wechselwirkungen, Wirksamkeitsverlust und Nebenwirkungen nicht möglich. Eine weitere Herausforderung ist die Adhärenz bei längeren Therapien (52-54). Diese kann durch die Wahl eines einfacheren und weniger schmerzhaften Verabreichungsweges, wie der oralen Darreichungsform von Tofacitinib, positiv beeinflusst werden.

Physischer, psychischer und psychosozialer Leidensdruck

Patienten mit pJIA/ jPsA sind einem hohen physischen, psychischen und psychosozialen Leidensdruck ausgesetzt. Chronische Entzündungen und die damit verbundenen, oft täglich auftretenden Schmerzen und Belastungen schränken die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Leistungsfähigkeit der betroffenen Kinder mitunter stark ein. Auch die Familie und Angehörige der betroffenen Kinder stehen vor besonderen Herausforderungen (10).

Physischer Leidensdruck

Die Erkrankung ist verbunden mit einem erheblichen Risiko für Morbidität (z. B. Osteoporose, Gelenkdestruktionen) und führt deswegen oft zum Verlust der Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuüben. Weiterhin kommt es zu Lebensqualitätseinbußen, verkürzter Lebenserwartung und hohen Krankheitskosten (10). Die pJIA/ jPsA verläuft typischerweise unvorhersagbar und schubweise. Die Schübe, die erst unter einer geeigneten Therapie abgemildert und in ihrer Anzahl reduziert werden, sind charakterisiert durch eine erhöhte Krankheitsaktivität und Symptomverschlechterung. Bis zu einem Drittel der pJIA-Patienten berichtet über starke Schmerzen unterschiedlicher Intensität, die durch die Krankheit verursacht werden (27). Oft bleibt die JIA nicht auf Gelenke beschränkt, sondern es kann beispielsweise auch zu Visusbeeinträchtigungen kommen, da Patienten mit JIA ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Uveitis aufweisen (10). Typisch für die JIA ist auch, dass die aktive Erkrankung bei 50-70 % der Patienten im Erwachsenenalter weiterbesteht (55). Erwachsene, die als Kind von JIA betroffen waren, berichten über körperliche Beeinträchtigungen und/ oder psychische Belastungen im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen (56). Eine Auswertung der Lebensqualität von Erwachsenen, die im Kindesalter an JIA erkrankt waren, hat ergeben, dass körperliche Beeinträchtigungen (die mitunter sogar einen Gelenkersatz erfordern) tendenziell ausgeprägter sind als psychische Belastungen (56). Unbehandelt verursacht die JIA körperliche Beeinträchtigungen, die mitunter dauerhaft anhalten: Da sich die Gelenke der Patienten mit JIA noch in der Entwicklung befinden, sind Wachstumsstörungen und Gehbehinderungen mögliche Folgen (57, 58).

Psychischer und psychosozialer Leidensdruck

Auch der psychische und psychosoziale Leidensdruck von Patienten mit pJIA/ jPsA ist groß. Schmerzen, Fatigue und körperliche Beeinträchtigungen erschweren die Teilnahme an der Schule und sozialen Aktivitäten (27). Die Patienten werden zudem als verletzlich wahrgenommen (26). Dies kann negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit der Patienten haben und zu Angst und depressiven Symptomen führen (26, 27). Die Erkrankung ist für nicht Betroffene häufig schwer greifbar, sodass es auch zur Ausgrenzung aus dem sozialen Umfeld kommen kann (59). Dies kann insbesondere für Kinder sehr belastend und folgens schwer sein, da sie sich in sensiblen Phasen ihrer Entwicklung befinden. Besteht die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter, kann dies weitreichende psychosoziale Folgen haben, wie z. B. Arbeitslosigkeit, sozialer Rückzug und ein erhöhter Bedarf an Unterstützung im Alltag (56).

Auswirkungen auf Familie und Angehörige

Ist ein Kind an pJIA/ jPsA erkrankt, hat dies Auswirkungen auf die ganze Familie: Ratlosigkeit, emotionale Unruhe, Schuldgefühle, Angst, Wut, Frustration und Beklemmungen sind Gefühle, die Angehörige beschreiben (25).

Mitzuerleben, wie das betroffene Kind unter den chronischen Schmerzen und Einschränkungen leidet, das Kind in allen Krankheitsphasen stets zu unterstützen, den Alltag und die Behandlung zu organisieren, das Kind zusätzlich Angst, Stress und Schmerzen bei der Injektion der Medikation aussetzen zu müssen und bei all dem das Wiederaufflammen der Erkrankung zu fürchten, ist eine fortwährende emotionale Herausforderung für die betreuenden Eltern (60, 61). Daher können nicht nur die Patienten selbst, sondern auch die Eltern psychische Probleme wie Angst und depressive Symptome entwickeln (26).

Eltern haben außerdem aufgrund der chronischen Erkrankung ihrer Kinder einen langfristig erhöhten Zeitaufwand. So gab ein Viertel der befragten Eltern betroffener Kinder in Deutschland an, durchschnittlich 15 Tage im Jahr wegen der Erkrankung ihres Kindes arbeitsunfähig zu sein (62). Auch Geschwister sind betroffen: Sie konkurrieren um die Aufmerksamkeit der Eltern, müssen ihre Wünsche nicht selten unterordnen und ihr Verhalten anpassen (25).

Unzureichendes Ansprechen

Die Aussichten auf einen Behandlungserfolg sind trotz der verfügbaren Therapien noch unbefriedigend: Nur eine eingeschränkte Zahl an Patienten erreicht das Behandlungsziel – eine klinisch inaktive Erkrankung (30 % aller Patienten mit JIA) bzw. minimale Krankheitsaktivität (50 % aller Patienten mit JIA) (63). Der Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Therapien ist demzufolge noch immer hoch. Der frühzeitige Einsatz von bDMARDs im Verlauf der Erkrankung ist bei der pJIA sogar höher als bei anderen Formen der JIA, da mehr Gelenke betroffen sind und die Erkrankung deshalb schwerer verläuft (35, 64). Auch besteht bei Patienten mit pJIA häufig der Bedarf, das bDMARD im Krankheitsverlauf zu wechseln (35). Gründe hierfür sind z. B. ein unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit, sodass die Therapie für jeden Patienten individuell ausgewählt und eingestellt werden muss. Trotz der Verfügbarkeit gut etablierter und bei den Ärzten bekannter bDMARDs fehlen insbesondere nach einem unzureichenden Ansprechen auf bDMARDs oder bei deren Unverträglichkeit Alternativen.

Applikation

Die bisher in Deutschland zugelassenen Therapien für die Behandlung der pJIA/ jPsA werden subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.) verabreicht. Diese Verabreichungswege können bei Kindern mit ausgeprägteren Schmerzen verbunden sein als bei Erwachsenen, da Kinder Schmerzen noch nicht so gut tolerieren können (52). Dazu passt auch, dass sich bei Kindern eine Nadelphobie noch ausgeprägter darstellt als bei Erwachsenen (65). So berichtet ein Drittel der Kinder, die wegen JIA mit MTX behandelt wurden, über Angst vor Injektionen (65). Wird

die Medikation zu Hause verabreicht, hält meist ein Elternteil das Kind in Position, während der andere Elternteil die Injektion verabreicht (52). Diese Verfahrensweise ist für alle Beteiligten häufig unangenehm und führt zu einer schlechten Akzeptanz der Therapie (52, 53) und erhöht den emotionalen Leidensdruck. Daher sollte ein einfacherer und weniger schmerzhafter Verabreichungsweg die Wahl der Therapie beeinflussen, um die Adhärenz zu steigern (66). Bei RA z. B. stufen Patienten den Verabreichungsweg als das Schlüsselmerkmal für eine gute Therapieadhärenz ein und bevorzugen eindeutig die orale Verabreichung (67, 68). Tofacitinib wird im Gegensatz zu den anderen in der Indikation zugelassenen Medikamenten oral verabreicht. Dies kann ein entscheidender Vorteil der Behandlung sein, da Ängste vor unangenehmen Situationen, wie sie bei der s.c.- oder i.v.-Gabe auftreten, vermieden werden können und somit die Therapieadhärenz verbessert werden kann.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tofacitinib

Tofacitinib zielt auf die Deckung des oben angeführten therapeutischen Bedarfs ab und kann im Gegensatz zu den in der Indikation zugelassenen bDMARDs oral eingenommen werden. Neben der bereits verfügbaren Tablette wurde für pädiatrischen Patienten auch eine Lösung zum Einnehmen entwickelt. Dieses Vorgehen entspricht den Richtlinien der EMA zur pharmazeutischen Entwicklung von Arzneimitteln im pädiatrischen Bereich und kann die Therapieadhärenz erhöhen (69).

Aufgrund der individuell stark variierenden Wirksamkeit, Verträglichkeit und Komorbiditäten besteht trotz der derzeit verfügbaren Therapien weiterhin medizinischer Bedarf für zusätzliche Behandlungsoptionen mit neuen Wirkmechanismen, nachgewiesener Wirksamkeit und akzeptablem Sicherheitsprofil bei Patienten mit pJIA/ jPsA. Tofacitinib ist somit in der Lage, einen wichtigen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Indikation pJIA/ jPsA zu leisten. Ein besonderer Vorteil von Tofacitinib im Vergleich zu allen anderen für die pJIA/ jPsA zugelassenen Arzneimitteln ist hinsichtlich der Therapieadhärenz die Möglichkeit der oralen Applikation. Durch seinen Wirkmechanismus, der von den bisher verfügbaren Therapien abweicht, erweitert Tofacitinib die Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit pJIA/ jPsA.

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.

Für die Prävalenz und Inzidenz der JIA in der deutschen Bevölkerung gibt es nur sehr wenige belastbare Daten, spezifisch für das Anwendungsgebiet von Tofacitinib – der Behandlung der aktiven pJIA (RF+ oder RF- PA und erweiterte OA) und der jPsA bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. Es fehlen Daten für bDMARD-naive Patienten (Teilpopulation 1) sowie für bDMARD-erfahrene Patienten (Teilpopulation 2).

Einen Eindruck über die JIA-Patientenpopulation geben die Daten des deutschen BIKER-Registers (50) und die Daten der bundesweiten Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren, die klinische und patientenberichtete Daten zu entzündlich-rheumatischen Krankheiten erfassen (16). In dem Bericht zur Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher für das Jahr 2016 wurden 8.935 Patienten mit JIA erfasst. Von den JIA-Fällen waren 19 % der RF-negativen und 2 % der RF-positiven PA zuzuordnen. Der Anteil der OA betrug 49 %, bei 11 % davon handelte es sich um eine erweiterte OA. Die juvenile PsA machte 6 % der JIA-Fälle aus (16).

Aus dem deutschen Versorgungskontext liegt eine Publikation von Thomschke *et al.* zur Epidemiologie der JIA vor, die auf einer Analyse bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2015 beruht (70). Diese Analyse betrachtete die ambulante Versorgung und schloss Patienten im Alter von 0 bis 19 Jahren mit JIA ein, ohne zwischen einzelnen Subtypen zu unterscheiden. Aus dieser Analyse lassen sich daher keine direkten epidemiologischen Aussagen zum Anwendungsgebiet von Tofacitinib entnehmen. Zudem wurde die stationäre Versorgung nicht berücksichtigt. Kritisch anzumerken ist, dass ab dem vollendeten 16. Lebensjahr definitionsgemäß nicht mehr die Diagnose JIA gestellt werden sollte. Gemäß Thomschke *et al.* lag die mittlere Inzidenz der JIA, definiert als gesicherte Diagnose mit der ICD-10-Kodierung M08.- oder M09.0 (L40.5) in mindestens zwei Quartalen eines Kalenderjahres, im Jahr 2015 bei 16,7 Fällen pro 100.000 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 19 Jahren und zeigte in den Jahren 2009 bis 2015 keinen eindeutigen zeitlichen Trend. Für die Altersgruppe von 0 bis 14 Jahre betrug im Jahr 2015 die mittlere Inzidenz 15,1 pro 100.000 (70). Die 1-Jahres-Prävalenzrate der JIA verzeichnete hingegen einen kontinuierlichen Anstieg im Zeitraum von 2009 bis 2015. Im Jahr 2015 lag sie bei 101,5 Fällen pro 100.000 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 19 Jahren. In der Altersgruppe von 0 bis

14 Jahre erreichte sie 81,5 pro 100.000. Daraus wurde abgeleitet, dass im betrachteten Zeitraum u. a. ambulante Behandlungsangebote von Patientenseite intensiver wahrgenommen werden als in früheren Jahren (70). In der Analyse von Thomschke *et al.* war die durchschnittliche jährliche Prävalenz der JIA im Altersbereich 15-19 Jahre etwa 1,6-mal so hoch wie die bei 0- bis 14-Jährigen (70). Die durchschnittliche Inzidenzrate war bei den 15- bis 19-Jährigen im Vergleich zu den 0- bis 14-Jährigen 1,2-fach erhöht. (70). Neben altersspezifischen Unterschieden gab es auch geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf Prävalenz und Inzidenz der JIA in der Analyse von Thomschke *et al.* (70): Über den Untersuchungszeitraum hinweg erkrankten Mädchen und weibliche Jugendliche häufiger als Jungen und männliche Jugendliche.

Da aus der Literatur keine direkten epidemiologischen Aussagen zum konkreten Anwendungsgebiet von Tofacitinib (pJIA/ jPsA) entnommen werden können, wurde für das vorliegende Modul 3A die Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ durchgeführt (71). Das Ziel der Studie war die Erhebung der Epidemiologie und der Versorgungssituation für Patienten mit JIA in Deutschland. Im Besonderen wurden Prävalenz und Inzidenz in den für das Anwendungsgebiet von Tofacitinib relevanten Kohorten für das Jahr 2018 abgeleitet und auf die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherte Gesamtpopulation projiziert.

Die „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ umfasste als Erhebungszeitraum die Jahre 2014 bis 2018. Da die Definition der Inzidenz ein Baseline-Jahr ohne die relevante Diagnose erfordert, schließt der Beobachtungszeitraum zusätzlich das Jahr 2013 ein, um die Bestimmung der Inzidenz im Jahr 2014 zu ermöglichen. Im vorliegenden Dossier wird die Darstellung der Ergebnisse auf das Jahr 2018 beschränkt, da die Daten dieses Jahres am aktuellsten sind und insbesondere hinsichtlich der jPsA den höchsten Vollständigkeitsgrad aufweisen. Da sich innerhalb des Zeitraums 2014 bis 2018 kein zeitlicher Trend abzeichnet, ist anzunehmen, dass die Ergebnisse auf das Jahr 2021 übertragbar sind. Als Datenquelle diente die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef), die longitudinale Abrechnungsdaten von ca. 8 Millionen Versicherten in über 60 Krankenkassen der GKV in Deutschland umfasst (71). Die InGef-Forschungsdatenbank ist hinsichtlich der Morbidität, Mortalität und der Anwendung von Arzneimitteln repräsentativ für die deutsche Bevölkerung (72). Im Rahmen der Studie wurde eine reduzierte Stichprobengröße von ca. 4 Millionen Patienten herangezogen, um bezüglich Alter und Geschlecht der Patienten eine repräsentative Stichprobe der GKV-Versicherten zu erzeugen. Ergänzend wurde die Datenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) analysiert, die longitudinale Daten einer bezüglich Alter, Geschlecht und Morbidität repräsentativen Stichprobe von ca. 4,5 Millionen GKV-versicherten Patienten umfasst (71) und keine Überlappung mit der InGef-Datenbank aufweist.

Die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung wird aus den Daten der InGef-Forschungsdatenbank abgeleitet, da diese eine größere Anzahl von Patienten mit relevanter JIA-Diagnose umfasst als die WIG2-Datenbank. Einem Pooling der Daten aus beiden Datenbanken (InGef und WIG2) steht eine relevante Heterogenität der beiden Datenbanken bezüglich der Patienten mit JIA entgegen (71), wie weiter unten im Abschnitt zu Limitationen der Studie „Retrospektive

Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ genauer beschrieben wird.

Ergebnisse basierend auf der InGef-Datenbank

Die schrittweise Herleitung der Patientenzahl in den herangezogenen Kohorten basierend auf der InGef-Datenbank ist für die Bestimmung der Inzidenz in Tabelle 3-2 beschrieben. Für die Bestimmung der Inzidenz wurden Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die im Beobachtungsjahr 2 bis 15 Jahre alt waren. Die Patienten mussten im Beobachtungsjahr kontinuierlich versichert oder verstorben sein und eine Diagnose eines relevanten JIA-Subtyps in dem entsprechenden Beobachtungsjahr als stationäre Hauptentlassungsdiagnose oder 2 bestätigte ambulante Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres erhalten haben, wobei eine sekundäre stationäre Diagnose als bestätigte ambulante Diagnose betrachtet wird.

Tabelle 3-2: Patientenauswahl für die InGef-Forschungsdatenbank in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ für die Population im Alter zwischen 2 und 15 Jahren, inzidente Fälle. Die Werte geben die Anzahl der verbleibenden Versicherten an

Population		Anzahl Versicherter 2018
Alle Personen, die in dem Beobachtungsjahr versichert waren		4.263.275
Alle Personen, die im Beobachtungsjahr 2 bis 15 Jahre alt waren		531.164
Alle Personen, die in dem Beobachtungsjahr kontinuierlich versichert waren oder verstarben		504.941
Alle Patienten mit einer Diagnose eines relevanten JIA-Subtyps in dem entsprechenden Beobachtungsjahr als stationäre Hauptentlassungsdiagnose oder 2 bestätigte ambulante Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres, wobei eine sekundäre stationäre Diagnose als bestätigte ambulante Diagnose betrachtet wird.		pJIA: 228 jPsA: 28
Alle Patienten mit einer Diagnose eines relevanten JIA-Subtyps UND keine gesicherte ambulante Diagnose oder stationäre Diagnose in dem Jahr vor dem Beobachtungsjahr.		pJIA: 61 jPsA: 14
InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre JIA Quelle: Bericht zur „retrospektiven Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ (71) und Zusammenfassung der Daten (73)		

Die schrittweise Herleitung der Patientenzahl in den herangezogenen Kohorten basierend auf der InGef-Datenbank ist für die Bestimmung der Prävalenz in Tabelle 3-3 beschrieben. Für die Bestimmung der Prävalenz wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren eingeschlossen. Die Patienten mussten im Beobachtungsjahr kontinuierlich versichert oder verstorben sein und eine Diagnose eines relevanten JIA-Subtyps in dem entsprechenden Beobachtungsjahr als stationäre Hauptentlassungsdiagnose oder zwei bestätigte ambulante Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres erhalten haben, wobei eine sekundäre stationäre Diagnose als bestätigte ambulante Diagnose betrachtet wird. Patienten im Alter von 16 Jahren mussten außerdem mindestens eine bestätigte ambulante oder stationäre Diagnose in dem Jahr vor dem Beobachtungsjahr erhalten haben, 17-Jährige in den zwei Jahren vor dem Beobachtungsjahr sowie vor ihrem 16. Geburtstag. Zudem mussten 16-jährige Patienten im Jahr vor dem Beobachtungsjahr kontinuierlich versichert gewesen sein, 17-jährige Patienten in den beiden Jahren vor dem Beobachtungsjahr. Patienten, die ihre erste JIA-Diagnose an oder nach ihrem 16. Geburtstag erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da bei neu aufgetretener Erkrankung ab dem vollendeten 16. Lebensjahr definitionsgemäß nicht die Diagnose einer JIA gestellt werden kann.

Tabelle 3-3: Patientenauswahl für die InGef-Forschungsdatenbank in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ für die Population im Alter zwischen 2 und 17 Jahren, prävalente Fälle. Die Werte geben die Anzahl der verbleibenden Versicherten an

Population		Anzahl Versicherter 2018
Alle Personen, die in dem Beobachtungsjahr versichert waren		4.263.275
	Alle Personen, die im Beobachtungsjahr 2 bis 17 Jahre alt waren	610.657
	Alle Personen, die in dem Beobachtungsjahr kontinuierlich versichert waren oder verstarben	579.094
	Alle Patienten mit einer Diagnose eines relevanten JIA-Subtyps in dem entsprechenden Beobachtungsjahr als stationäre Hauptentlassungsdiagnose oder 2 bestätigte ambulante Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres, wobei eine sekundäre stationäre Diagnose als bestätigte ambulante Diagnose betrachtet wird. Bei 16-jährigen Patienten außerdem mindestens eine bestätigte ambulante oder stationäre JIA-Diagnose im Jahr vor dem Beobachtungsjahr und bei 17-jährigen Patienten in den zwei Jahren vor dem Beobachtungsjahr sowie vor dem 16. Geburtstag. Kontinuierliche Versicherung vom 01.01. bis 31.12. im Jahr vor dem Beobachtungsjahr (16-jährige Patienten) bzw. in den zwei Jahren vor dem Beobachtungsjahr (17-jährige Patienten).	pJIA: 264 jPsA: 35
InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre JIA Quelle: Bericht zur „retrospektiven Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ (71) und Zusammenfassung der Daten (73)		

Für das Anwendungsgebiet von Tofacitinib sind die JIA-Subtypen gemäß ILAR-Klassifikation pJIA (RF+ oder RF- PA und erweiterte OA) und jPsA relevant. Diese wurden basierend auf der Kodierung gemäß der deutschen Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in 10. Revision (*International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification, ICD-10-GM*) identifiziert (Tabelle 3-4). Ein Fall polyartikulärer JIA wurde definiert als mindestens eine stationäre Hauptentlassungsdiagnose oder 2 bestätigte ambulante Diagnosen der ICD-10-GM-Kodierung M08.0 oder M08.3 in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres, wobei eine sekundäre stationäre Diagnose als bestätigte ambulante Diagnose betrachtet wird. Eine Kombination aus einer bestätigten ambulanten Diagnose M08.0 und einer bestätigten

ambulanten Diagnose M08.3 erfüllt diese Kriterien. Durch die Beschränkung auf die ICD-10-GM-Kodierung M08.0 oder M08.3 wird sichergestellt, dass nur Patienten berücksichtigt werden, bei denen mindestens 5 Gelenke von der Erkrankung betroffen sind. Fälle der jPsA wurden identifiziert, wenn mindestens eine stationäre Hauptentlassungsdiagnose oder 2 bestätigte ambulante Diagnosen der ICD-10-GM-Kodierung L40.5 in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres erfolgten, wobei eine sekundäre stationäre Diagnose als bestätigte ambulante Diagnose betrachtet wird. Stationäre Hauptentlassungsdiagnosen werden als gesicherte Diagnosen angesehen, bei ambulanten Diagnosen werden 2 Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen desselben Jahres gefordert, um Fehlkodierungen zu vermeiden und die Diagnose zu sichern.

Die Analyse wurde getrennt für pJIA und jPsA durchgeführt. Überschneidungen und Übergänge zwischen den beiden JIA-Subtypen sind möglich, so können Patienten beispielsweise sowohl die Kriterien für jPsA als auch für PA erfüllen (11). Auf eine Addition der Zahlen wird verzichtet, weil sich durch mögliche Doppelzählungen eine Unsicherheit ergeben könnte.

Tabelle 3-4: ICD-10-GM-Kodierungen für die Diagnose der JIA-Subtypen pJIA und jPsA gemäß ILAR-Klassifikation in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“

ILAR-Kategorie	ICD-10-GM	Beschreibung
pJIA		
Oligoarthritis (OA) - persistierend - erweitert	M08.4 M08.3	Arthritis von 1 bis 4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate Im Erkrankungsverlauf ≤ 4 Gelenke betroffen Nach den ersten 6 Erkrankungsmonaten insgesamt > 4 Gelenke betroffen
Rheumafaktor-negative Polyarthritis (RF- PA)	M08.3	Arthritis in ≥ 5 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und negativer Test auf Rheumafaktoren (RF)
Rheumafaktor-positive Polyarthritis (RF+ PA)	M08.0	Arthritis in ≥ 5 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und ≥ 2 positive Tests auf RF im Abstand von ≥ 3 Monaten während der ersten 6 Erkrankungsmonate

ILAR-Kategorie	ICD-10-GM	Beschreibung
jPsA		
Psoriasis-Arthritis (PsA)	L40.5	Arthritis und Psoriasis, oder Arthritis und ≥ 2 der folgenden Kriterien: • Daktylitis • Nagelveränderungen (Tüpfelung oder Onycholyse) • Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades
ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; ILAR: International League of Associations for Rheumatology; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; OA: Oligoarthritis; pJIA: polyartikuläre JIA; RF+ PA: Rheumafaktor-positive Polyarthrit; RF- PA: Rheumafaktor-negative Polyarthrit Quelle: Bericht zur retrospektiven Kohortenstudie: „Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ (71)		

Inzidenz und Prävalenz der pJIA und jPsA in Deutschland

Unter Anwendung der festgelegten Parameter für die Diagnose von pJIA bzw. jPsA bzw. für inzidente und prävalente Fälle wurden für das Jahr 2018 die jeweiligen Fallzahlen innerhalb der entsprechenden Kohorte der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank ermittelt (71, 73). Dabei wurde die Inzidenz definiert als das Auftreten einer Diagnose pJIA bzw. jPsA nach einem Baseline-Jahr, in dem die entsprechende Diagnose nicht codiert wurde. Andere JIA-Diagnosen als die des relevanten Subtyps durften im Baseline-Jahr aufgetreten sein. Inzidente Patienten mussten auch im Baseline-Jahr kontinuierlich versichert gewesen sein. Für die Bestimmung der Prävalenz wurden alle Patienten mit einer entsprechenden Diagnose pJIA bzw. jPsA im Beobachtungsjahr berücksichtigt, wobei bei 16- und 17-jährigen Patienten sichergestellt wurde, dass die erstmalige Diagnose vor dem 16. Lebensjahr erfolgte.

Ausgehend von den resultierenden Anteilen für Inzidenz und Prävalenz von pJIA bzw. jPsA wurden diese schließlich auf Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 15 Jahren (Inzidenz) bzw. im Alter von 2 bis 17 Jahren (Prävalenz) in der deutschen Gesamtbevölkerung nach Alter und Geschlecht (74) sowie auf die Gesamtpopulation der GKV-versicherten Kinder und Jugendlichen im Alter von 2 bis 15 Jahren (Inzidenz) bzw. im Alter von 2 bis 17 Jahren (Prävalenz) nach Alters- und Geschlechtsgruppe (75) hochgerechnet.

Inzidenz

Die so ermittelten Inzidenzen von pJIA und jPsA im Jahr 2018 in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 15 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung sowie in der Gesamtpopulation der GKV-versicherten Kinder und Jugendlichen im Alter von 2 bis 15 Jahren sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst (73).

Bei Betrachtung von Fällen der pJIA ergibt sich im Jahr 2018 in der InGef-Forschungsdatenbank eine Inzidenz von 12,75/100.000, für die jPsA lag die Inzidenzrate für das Jahr 2018 bei 2,93/100.000.

Tabelle 3-5: Inzidenz relevanter JIA-Diagnosen im Jahr 2018 basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank

Diagnose	pJIA	jPsA
InGef-Forschungsdatenbank		
N ^a	478.334	478.334
n ^b	61	14
Fälle/100.000 [95-%-KI]	12,75 [10,27; 13,17]	2,93 [1,86; 3,37]
Fälle innerhalb der Bevölkerung in Deutschland im Alter von 2 bis 15 Jahren		
n ^b [95-%-KI]	1.329,54 [1.016,97; 1.708,72]	305,27 [166,89; 513,23]
Fälle innerhalb der GKV-Versicherten im Alter von 2 bis 15 Jahren		
n ^b [95-%-KI]	1.225,56 [936,00; 1.581,63]	282,55 [153,86; 481,84]
a: Gesamtzahl der in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ im Jahr 2018 eingeschlossenen Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank (73) b: Fallzahl für die Inzidenz innerhalb der jeweiligen Population GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KI: Konfidenzintervall; pJIA: polyartikuläre JIA		

Prävalenz

Die geschätzten Prävalenzen der pJIA und jPsA im Jahr 2018 in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung sowie in der Gesamtpopulation der GKV-versicherten Kinder und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren sind in Tabelle 3-6 zusammengefasst (73).

Bei Betrachtung von Fällen der pJIA ergibt sich im Jahr 2018 in der InGef-Forschungsdatenbank eine Prävalenz von 46,08/100.000, für die jPsA lag die Prävalenzrate für das Jahr 2018 bei 6,11/100.000.

Tabelle 3-6: Prävalenz relevanter JIA-Diagnosen im Jahr 2018 basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank

Diagnose	pJIA	jPsA
InGef-Forschungsdatenbank		
N ^a	572.901	572.901
n ^b	264	35
Fälle/100.000 [95-%-KI]	46,08 [41,53; 46,42]	6,11 [4,59; 6,46]
Fälle innerhalb der Bevölkerung in Deutschland im Alter von 2 bis 17 Jahren		
n ^b [95-%-KI]	5523,92 [4877,25; 6236,04]	734,82 [511,70; 1026,40]
Fälle innerhalb der GKV-Versicherten im Alter von 2 bis 17 Jahren		
n ^b [95-%-KI]	4850,56 [4282,95; 5472,94]	644,58 [448,94; 897,00]
a: Gesamtzahl der in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ im Jahr 2018 eingeschlossenen Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank (73) b: Fallzahl für die Prävalenz innerhalb der jeweiligen Population GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KI: Konfidenzintervall; pJIA: polyartikuläre JIA		

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Analyse der Daten zur Prävalenz und Inzidenz erfolgte insgesamt sowie stratifiziert nach Alter (2-5 Jahre, 6-11 Jahre, 12-15 Jahre für Inzidenz; 2-5 Jahre, 6-11 Jahre, 12-17 Jahre für Prävalenz) und Geschlecht. Gemäß dem Anwendungsgebiet von Tofacitinib wurden nur Patienten ab 2 Jahren analysiert. Die Ergebnisse wurden auf Kinder und Jugendliche entsprechenden Alters und Geschlechts in der deutschen Gesamtbevölkerung (74) sowie auf die Gesamtpopulation der GKV-versicherten Kinder und Jugendlichen entsprechenden Alters und Geschlechts (75) hochgerechnet.

Tabelle 3-7 fasst die Ergebnisse zur altersspezifischen Inzidenz zusammen, Tabelle 3-8 die Ergebnisse zur altersspezifischen Prävalenz. Die Ergebnisse zur geschlechtsspezifischen Inzidenz sind in Tabelle 3-9 dargestellt, die Ergebnisse zur geschlechtsspezifischen Prävalenz in Tabelle 3-10. Die Ergebnisse zeigen, dass Mädchen bzw. weibliche Jugendliche häufiger von pJIA oder jPsA betroffen sind als Jungen bzw. männliche Jugendliche und ältere Kinder häufiger an pJIA oder jPsA erkranken als jüngere Kinder.

Tabelle 3-7: Inzidenz relevanter JIA-Diagnosen im Jahr 2018 stratifiziert nach Alter basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank

Diagnose	pJIA			jPsA		
Alter in Jahren	2-5	6-11	12-15	2-5	6-11	12-15
InGef-Forschungsdatenbank						
N ^a	139.888	200.968	137.478	139.888	200.968	137.478
n ^b	12	27	22	< 5 ^c	8	< 5 ^c
Fälle pro 100.000 [95%-KI]	8,58 [5,27; 10,10]	13,43 [9,70; 14,45]	16,00 [11,16; 17,49]	k. A.	3,98 [2,16; 5,09]	k. A.
Fälle innerhalb der Bevölkerung in Deutschland in der entsprechenden Altersgruppe						
n ^b [95%-KI]	264,47 [136,64; 462,67]	590,8 [389,33; 860,07]	474,27 [297,22; 718,32]	k. A.	174,48 [75,32; 344,52]	k. A.
Fälle innerhalb GKV-Versicherter in der entsprechenden Altersgruppe						
n ^b [95%-KI]	291,93 [150,85; 509,98]	514,45 [339,03; 748,52]	419,17 [262,69; 634,72]	k. A.	152,44 [65,81; 300,39]	k. A.
a: Gesamtzahl der in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ im Jahr 2018 eingeschlossenen Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank (73) b: Fallzahl für die Inzidenz innerhalb der jeweiligen Population c: Patientenzahlen < 5 wurden aus Datenschutzgründen nicht berichtet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pJIA: polyartikuläre JIA						

Tabelle 3-8: Prävalenz relevanter JIA-Diagnosen im Jahr 2018 stratifiziert nach Alter basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank

Diagnose	pJIA			jPsA		
Alter in Jahren	2-5	6-11	12-17	2-5	6-11	12-17
InGef-Forschungsdatenbank						
N ^a	148.028	212.801	212.072	148.028	212.801	212.072
n ^b	25	99	140	< 5 ^c	11	21
Fälle pro 100.000 [95%-KI]	16,89 [12,04; 18,27]	46,52 [39,26; 47,45]	66,02 [57,23; 66,95]	k. A.	5,17 [3,11; 6,18]	9,90 [6,85; 10,87]

Fälle innerhalb der Bevölkerung in Deutschland in der entsprechenden Altersgruppe						
n ^b [95-%-KI]	521,73 [337,64; 770,27]	2.050,02 [1.666,16; 2.495,98]	2.952,16 [2.482,96; 3.487,76]	k. A.	227,64 [113,64; 407,54]	444,53 [275,03; 684,08]
Fälle innerhalb GKV-Versicherter in der entsprechenden Altersgruppe						
n ^b [95-%-KI]	456,91 [295,69; 674,49]	1783,25 [1.449,34; 2.171,05]	2.610,4 [2.195,89; 3.080,58]	k. A.	198,14 [98,91; 354,53]	391,61 [242,40; 598,84]
a: Gesamtzahl der in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ im Jahr 2018 eingeschlossenen Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank (73) b: Fallzahl für die Prävalenz innerhalb der jeweiligen Population c: Patientenzahlen < 5 wurden aus Datenschutzgründen nicht berichtet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pJIA: polyartikuläre JIA						

Tabelle 3-9: Inzidenz relevanter JIA-Diagnosen im Jahr 2018 stratifiziert nach Geschlecht basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank

Diagnose	pJIA		jPsA	
Geschlecht	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
InGef-Forschungsdatenbank				
N ^a	245.671	232.663	245.671	232.663
n ^b	24	37	6	8
Fälle pro 100.000 [95-%-KI]	9,77 [6,92; 10,60]	15,90 [12,05; 16,77]	2,44 [1,23; 3,39]	3,44 [1,89; 4,39]
Fälle innerhalb der Bevölkerung in Deutschland im Alter von 2 bis 15 Jahren entsprechenden Geschlechts				
n ^b [95-%-KI]	523,13 [335,17; 779,33]	806,41 [567,77; 1.112,41]	130,48 [47,88; 285,33]	174,79 [75,46; 345,44]
Fälle innerhalb GKV-Versicherter im Alter von 2 bis 15 Jahren entsprechenden Geschlechts				
n ^b [95-%-KI]	494,84 [316,00; 743,30]	730,72 [513,68; 1014,58]	119,72 [43,67; 269,73]	162,83 [69,85; 328,86]
a: Gesamtzahl der in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ im Jahr 2018 eingeschlossenen Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank (73) b: Fallzahl für die Inzidenz innerhalb der jeweiligen Population GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KI: Konfidenzintervall; pJIA: polyartikuläre JIA				

Tabelle 3-10: Prävalenz relevanter JIA-Diagnosen im Jahr 2018 stratifiziert nach Geschlecht basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank

Diagnose	pJIA		jPsA	
Geschlecht	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
InGef-Forschungsdatenbank				
N ^a	294.303	278.598	294.303	278.598
n ^b	91	173	11	24
Fälle pro 100.000 [95%-KI]	30,92 [25,90; 31,59]	62,10 [54,61; 62,80]	3,74 [2,25; 4,47]	8,61 [6,10; 9,35]
Fälle innerhalb der Bevölkerung in Deutschland im Alter von 2 bis 17 Jahren entsprechenden Geschlechts				
n ^b [95%-KI]	1900,88 [1530,24; 2338,08]	3623,04 [3102,98; 4208,12]	235,58 [117,48; 426,22]	499,24 [319,84; 746,62]
Fälle innerhalb GKV-Versicherter im Alter von 2 bis 17 Jahren entsprechenden Geschlechts				
n ^b [95%-KI]	1673,59 [1347,41; 2055,36]	3176,98 [2721,12; 3687,72]	202,31 [100,98; 362,68]	442,26 [283,35; 658,46]
a: Gesamtzahl der in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ im Jahr 2018 eingeschlossenen Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank (73) b: Fallzahl für die Prävalenz innerhalb der jeweiligen Population GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KI: Konfidenzintervall; pJIA: polyartikuläre JIA				

Limitationen der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“

Die Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ basiert auf Stichproben longitudinaler Abrechnungsdaten von GKV-Versicherten in Deutschland. Für die Bestimmung von Inzidenz und Prävalenz wird davon ausgegangen, dass die auf Basis von GKV-Versicherten ermittelten Raten auf die Gesamtbevölkerung übertragbar sind. Die herangezogene Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank wird als repräsentativ für die deutsche Bevölkerung hinsichtlich der Morbidität, Mortalität und der Anwendung von Arzneimitteln erachtet (73). Aus Datenschutzgründen werden in den Analysen Fallzahlen unter 5 Patienten nicht berichtet.

In der Studie wurden relevante JIA-Subtypen anhand von ICD-10-GM-Kodierungen definiert. Die Dokumentation eines Diagnosecodes stellt keinen definitiven Nachweis für das Vorhandensein der Erkrankung dar, da beispielsweise einzelne Diagnosecodes falsch

zugeordnet worden sein könnten. Darüber hinaus können Abrechnungsregeln den Code beeinflussen, der einer bestimmten Krankheit zugeordnet wird. Ambulante Abrechnungen sind nur quartalsweise verfügbar. Dies schränkt die Genauigkeit der Zeitschätzungen ein, die auf Basis der Abrechnungsdaten vorgenommen werden können. Insgesamt sind Abrechnungsdaten nützlich für Erhebungen zu Erkrankungen und Behandlungen, werden jedoch primär für die Abwicklung von Zahlungen und nicht für Forschungszwecke erhoben.

Zur Vermeidung von Fehlkodierungen und zur Diagnosesicherung werden in der Analyse daher nur stationäre Hauptentlassungsdiagnosen als gesicherte Diagnosen betrachtet und bei ambulanten Diagnosen 2 bestätigte Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres gefordert. In der Indikation JIA ist dies besonders wichtig, da zu Beginn der Erkrankung unspezifische Symptome auftreten können. Entsprechend ist in den ILAR-Klassifikationskriterien die finale Einordnung erst nach 6 Monaten vorgesehen. Aufgrund der Forderung zweier bestätigter ambulanter Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres ist eine Unterschätzung der Inzidenz und Prävalenz möglich, da Patienten, die die erste Diagnose im letzten Quartal eines Jahres und die zweite Diagnose im ersten Quartal des Folgejahres erhielten, nicht erfasst werden.

Die beiden analysierten Routinedatenbanken von InGef und WIG2 enthalten Daten von nicht überlappenden Stichproben von Versicherten gesetzlicher Krankenkassen. Aufgrund der großen Stichprobengröße in beiden Datenbanken und der Seltenheit der Erkrankung JIA können geringe Unterschiede in ermittelten Häufigkeiten einen großen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Inzidenz und Prävalenz haben. Die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung wird aus den Daten der InGef-Forschungsdatenbank abgeleitet, da diese eine größere Anzahl von Patienten mit relevanter JIA-Diagnose umfasst als die WIG2-Datenbank. Mittels Heterogenitätstests wurde die Möglichkeit einer gepoolten Analyse der Datenbanken von InGef und WIG2 geprüft (71). Es zeigte sich eine relevante Heterogenität, die einer Kombination beider Datenbanken entgegensteht.

Dennoch kann es für diese anhand statistischer Tests festgestellten Unterschiede bei den ermittelten Häufigkeiten verschiedene Ursachen geben, die nachfolgend skizziert werden: Unterschiede in der regionalen Verteilung der Versicherten in den beiden Datenbanken könnten zur Heterogenität beitragen, da unterschiedliche regionale Prävalenzen oder Unterschiede im Kodierverhalten der Ärzte bestehen könnten, etwa wegen bestehender Selektivverträge oder unterschiedlicher Angebotsstrukturen wie etwa dem regionalen Fachärzteangebot oder dem Vorhandensein von Schwerpunktzentren für die Behandlung von JIA-Patienten. Ebenso könnten Unterschiede in der Versichertenstruktur der zugrundeliegenden Krankenkassen der beiden Datenbanken, etwa bezüglich des sozialen Status, des Einkommens oder des Migrationshintergrunds durch unterschiedliche Häufigkeiten der Inanspruchnahme von ärztlichen Leistungen, die Inanspruchnahme von unterschiedlichen Leistungserbringergruppen und unterschiedliche Familienstrukturen (Hygiene-Hypothese) (76) einen Einfluss haben.

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.

In der „Retrospektiven Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ ergab sich weder für die Inzidenz der pJIA oder jPsA noch für die Prävalenz der pJIA oder jPsA ein zeitlicher Trend im untersuchten Zeitraum (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Prävalenz und Inzidenz der pJIA und jPsA in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2018 gemäß der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz (Fälle/100.000)					
pJIA	16,45	14,45	14,85	15,72	12,75
jPsA	1,51	1,09	1,94	2,55	2,93
Prävalenz^a (Fälle/100.000)					
pJIA	k. A.	48,54	49,36	51,12	46,08
jPsA	k. A.	3,54	4,08	4,76	6,11
^a Die Prävalenz wurde in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ für die Jahre 2015 bis 2018 ermittelt. InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pJIA: polyartikuläre JIA Quelle: (73)					

Es ist daher davon auszugehen, dass die für das Jahr 2018 ermittelten Prävalenz- und Inzidenzraten der pJIA bzw. der jPsA in Deutschland auf das Jahr 2021 und die nächsten 5 Jahre übertragbar sind. In Tabelle 3-12 sind die erwarteten Inzidenzen und Prävalenzen in der Bevölkerung in Deutschland und innerhalb der GKV-Versicherten unter Berücksichtigung der Bevölkerungsentwicklung dargestellt. Die Gesamtzahl der zukünftig GKV-versicherten Patienten wurde als Anteil der Gesamtbevölkerung berechnet: Der Anteil der Personen in Deutschland, die in der GKV versichert sind, betrug im Jahr 2020 88,1 %. Neuere Zahlen liegen nicht vor. Der Prozentsatz errechnet sich aus der Gesamtzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2020 (77) dividiert durch den Bevölkerungsstand in Deutschland zum 31.12.2020 (78): 73.274.000/83.155.031. Die Zahlen für 2021 weichen von den zuvor dargestellten Zahlen für 2018 ab, da sie die Bevölkerungsvorausberechnung für 2021 berücksichtigen.

Tabelle 3-12: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der pJIA und jPsA in Deutschland für 2021 bis 2026

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Inzidenz						
Fälle/100.000						
pJIA	12,75	12,75	12,75	12,75	12,75	12,75
jPsA	2,93	2,93	2,93	2,93	2,93	2,93
Fallzahl in der Bevölkerung in Deutschland im Alter von 2 bis 15 Jahren						
N ^a	10.702.000	10.804.000	10.883.000	10.949.000	11.024.000	11.074.000
pJIA	1.365	1.378	1.388	1.396	1.406	1.412
jPsA	314	317	319	321	323	324
Fallzahl innerhalb der GKV-Versicherten im Alter von 2 bis 15 Jahren						
N ^b	9.428.462	9.518.324	9.587.923	9.646.069	9.712.144	9.756.194
pJIA	1.202	1.214	1.222	1.230	1.238	1.244
jPsA	276	279	281	283	285	286
Prävalenz (Fälle/100.000)						
Fälle/100.000						
pJIA	46,08	46,08	46,08	46,08	46,08	46,08
jPsA	6,11	6,11	6,11	6,11	6,11	6,11
Fallzahl in der Bevölkerung in Deutschland im Alter von 2 bis 17 Jahren						
N ^c	12.206.000	12.287.000	12.375.000	12.464.000	12.527.000	12.572.000
pJIA	5.625	5.662	5.702	5.743	5.772	5.793
jPsA	746	751	756	762	765	768
Fallzahl innerhalb der GKV-Versicherten im Alter von 2 bis 17 Jahren						
N ^d	10.753.486	10.824.847	10.902.375	10.980.784	11.036.287	11.075.932
pJIA	4.955	4.988	5.024	5.060	5.086	5.104
jPsA	657	661	666	671	674	677
a: Gesamte Bevölkerung im Alter von 2 bis 15 Jahren in Deutschland (79) b: Anzahl der GKV-Versicherten im Alter von 2 bis 15 Jahren (78) c: Gesamte Bevölkerung im Alter von 2 bis 17 Jahren in Deutschland (79) d: Anzahl der GKV-Versicherten im Alter von 2 bis 17 Jahren (78) InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KI: Konfidenzintervall; pJIA: polyartikuläre JIA						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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).

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tofacitinib ^a	pJIA: 1.553 jPsA: 207	pJIA: 1.364 jPsA: 181
Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA ^b	pJIA: 1.122 jPsA: 149	pJIA: 985 jPsA: 131
Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA ^c	pJIA: 431 jPsA: 57	pJIA: 379 jPsA: 50
Patientenzahlen sind auf ganze Zahlen gerundet, Rundungsdifferenzen sind möglich. a: Umfasst alle Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. b: Umfasst Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben. c: Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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.

Im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3 wurden die Inzidenz und Prävalenz der für die Zielpopulation von Tofacitinib relevanten JIA-Subtypen (pJIA und jPsA) anhand der epidemiologischen Studie „Retrospektiven Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ auf Basis von Krankenkassendaten aus der InGef-Forschungsdatenbank hergeleitet. Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Tofacitinib wurden ebenfalls Daten aus der „Retrospektiven Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ analysiert (71). Sie stellt die bestverfügbare Datenbasis zur Herleitung der Zielpopulation von Tofacitinib dar. Analog zum Vorgehen in Abschnitt 3.2.3 basieren die Berechnungen auf der InGef-Forschungsdatenbank. Die Daten der WIG2-Datenbank werden ergänzend dargestellt. Zusätzlich zur Inzidenz und Prävalenz der pJIA und jPsA werden im Folgenden Behandlungsmuster herangezogen, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und den einzelnen Teilpopulationen zu bestimmen.

Zielpopulation gemäß Zulassung

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven pJIA (RF+ oder RF- PA und erweiterte OA) und der juvenilen PsA bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben (51). Gemäß Festsetzung der zVT werden je nach Vorbehandlung 2 Teilpopulationen unterschieden (siehe Abschnitt 3.1): bDMARD-naive Patienten (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten (Teilpopulation 2).

Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und in den relevanten Teilpopulationen

Die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und in den relevanten Teilpopulationen erfolgt in 2 Schritten. In Schritt 1 wird für Patienten im Alter von 2-15 Jahren mit inzidenter pJIA oder inzidenter jPsA der Anteil von Patienten mit vordefinierten Behandlungsmustern bestimmt. Im zweiten Schritt werden die Ergebnisse aus Schritt 1 auf die im Abschnitt 3.2.3 dargestellte Prävalenz der Erkrankung angewendet.

Schritt 1: Ermittlung der Anzahl und des Anteils von Patienten mit vordefinierten Behandlungsmustern anhand inzidenter Kohorten

Für Patienten im Alter von 2-15 Jahren mit inzidenter pJIA oder inzidenter jPsA wurden vordefinierte Behandlungsmuster untersucht, wobei davon ausgegangen wurde, dass es sich bei Patienten mit jPsA und Patienten mit pJIA um getrennte Populationen handelt. In der 3- bis 4-jährigen Beobachtungszeit kann es allerdings sein, dass weitere Diagnosen dazukommen und die Kohorten nicht mehr disjunkt sind. Es wurden zwei nicht überlappende Kohorten betrachtet: 2014 und 2015. Für jede Kohorte wurde das Jahr vor dem Quartal, in dem die relevante JIA-Diagnose (pJIA bzw. jPsA) erfasst wurde, als Baseline-Zeitraum festgelegt. Als Nachbeobachtungszeitraum wurden 3 Jahre nach dem Indexquartal für die Kohorte 2015 und 4 Jahre nach dem Indexquartal für die Kohorte 2014 definiert. Nur Patienten, die während des Baseline-Zeitraums, des Jahres des Indexquartals und des Nachbeobachtungszeitraums kontinuierlich versichert waren, wurden in diese Analysen einbezogen. Für die Analysen wurden die Daten aus den beiden Kohorten gepoolt. Die Ergebnisse aus dem Baseline-Zeitraum und dem Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren wurden in den gepoolten Daten aggregiert

(Abbildung 3-1). Das 4. Nachbeobachtungsjahr der 2014-Kohorte wurde nicht in die gepoolte Analyse einbezogen, um die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten bezüglich des Nachbeobachtungszeitraums zu gewährleisten.

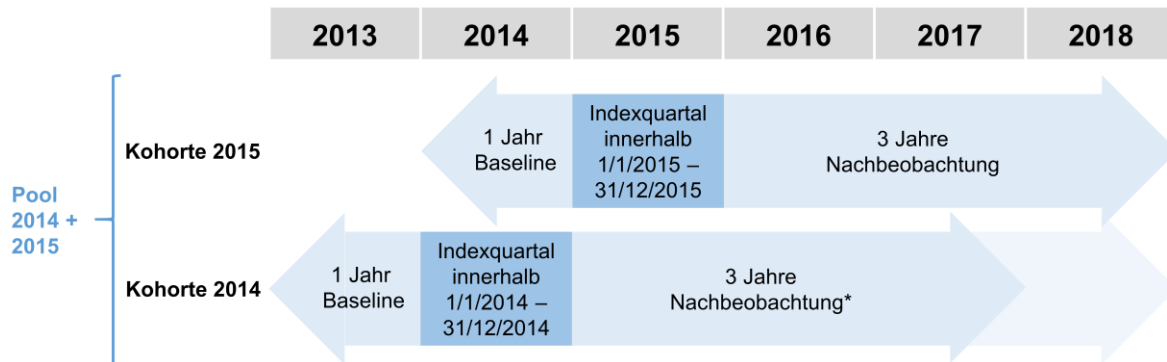


Abbildung 3-1: Für die Untersuchung vordefinierter Behandlungsmuster bei inzidenten Patienten herangezogener Pool der Kohorten 2014 und 2015.

*Das vierte Nachbeobachtungsjahr der 2014-Kohorte wurde nicht in die gepoolte Analyse einbezogen.

Aus der Festsetzung der zVT resultieren je nach Vorbehandlung 2 Teilpopulationen innerhalb des relevanten Anwendungsgebietes (siehe Abschnitt 3.1): bDMARD-naive Patienten (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten (Teilpopulation 2). Um jeweils die Anzahl und den Anteil der Patienten in diesen beiden Teilpopulationen zu ermitteln, wurden folgende Behandlungsmuster definiert:

- bDMARD-naive Patienten: Patienten, die ihre (allererste) bDMARD-Behandlung begonnen haben, nachdem sie unzureichend auf klassische DMARD angesprochen haben. Bei diesen Patienten darf noch kein bDMARD-Wechsel erfolgt sein.
 - Dies sind zum einen Patienten mit einer sonstigen JIA-Diagnose¹ im Baseline-Zeitraum, die entweder während des Baseline-Zeitraums ein klassisches DMARD, aber kein bDMARD und während des Nachbeobachtungszeitraums ein spezifisches bDMARD erhalten haben oder ein spezifisches bDMARD während des Baseline-Zeitraums erhalten haben oder kein klassisches DMARD während des Baseline-Zeitraums und ein klassisches DMARD und anschließend ein spezifisches bDMARD während des Nachbeobachtungszeitraums erhalten haben. Es darf kein Wechsel der bDMARDs erfolgen. Es musste mindestens eine Abgabe des bDMARDs erfolgt sein.

¹ Eine „sonstige“ JIA-Diagnose bezieht sich hier auf eine stationäre oder ambulante ICD-10-GM-Kodierung für JIA außer M08.0, M08.3 für die inzidenten pJIA-Patienten bzw. auf eine stationäre oder ambulante ICD-10-GM-Kodierung für JIA außer M08.0, M08.3, L40.5 für die inzidenten pJIA- oder jPsA-Patienten.

- Außerdem werden auch Patienten ohne JIA-Diagnose im Baseline-Zeitraum hinzugezählt, die mindestens ein klassisches DMARD und anschließend mindestens eine Abgabe eines spezifischen bDMARD während der Nachbeobachtungszeit erhielten. Auch hier darf kein Wechsel des bDMARDs erfolgen.
- bDMARD-erfahrene Patienten: Patienten, die nach ihrer ersten bDMARD-Behandlung auf mindestens eine andere bDMARD-Behandlung gewechselt haben. Entsprechend der Indikation der bDMARDs, die ein unzureichendes Ansprechen auf DMARDs (MTX) voraussetzt, wird davon ausgegangen, dass die Patienten vor Beginn der Behandlung mit dem ersten bDMARD unzureichend auf ein klassisches DMARD angesprochen hatten.
 - Dies sind zum einen Patienten mit einer sonstigen² JIA-Diagnose im Baseline-Zeitraum, die entweder mindestens ein klassisches DMARD, aber kein bDMARD-während des Baseline-Zeitraums und im Nachbeobachtungszeitraum mindestens zwei verschiedene bDMARDs erhielten oder mindestens zwei verschiedene bDMARDs im Baseline-Zeitraum erhielten oder im Baseline-Zeitraum DMARD und ein klassisches DMARD und anschließend mindestens zwei verschiedene bDMARDs während der Nachbeobachtungszeit erhielten. Es muss ein Wechsel des bDMARDs erfolgen.
 - Außerdem werden auch Patienten ohne JIA-Diagnose im Baseline-Zeitraum hinzugezählt, die mindestens ein klassisches DMARD und anschließend mindestens zwei verschiedene bDMARDs während der Nachbeobachtungszeit erhielten. Es muss ein Wechsel des bDMARDs erfolgen.

Es musste jeweils mindestens eine Gabe des klassischen DMARDs bzw. bDMARDs erfolgen. Die Behandlung mit einem klassischen DMARD kann nach Beginn der Behandlung mit einem bDMARD fortgesetzt worden sein. Eine Behandlung mit NSAR oder Glucocorticoiden kann zusätzlich erfolgen. Zwischen der ersten Gabe eines klassischen DMARD und der ersten bDMARD-Gabe musste in jedem der beschriebenen Fälle ein Abstand von mindestens einer Woche liegen. Zwischen der Verabreichung der beiden verschiedenen bDMARDs war jedoch kein fester Zeitabstand erforderlich. Für Patienten, die im Baseline-Jahr bereits eine nicht relevante JIA-Diagnose hatten und mit einem bDMARD behandelt werden, wird angenommen, dass sie zuvor mit einem klassischen DMARD behandelt wurden. Die Behandlungen wurden anhand der ATC-Kodierung der verschriebenen Arzneimittel charakterisiert (Tabelle 3-14). Um die größtmögliche Vollständigkeit zu gewährleisten und die Behandlungsrealität möglichst genau darzustellen, wurden auch nicht zugelassene Präparate berücksichtigt, die aber nur in Ausnahmefällen eingesetzt wurden.

² Eine „sonstige“ JIA-Diagnose bezieht sich hier auf eine stationäre oder ambulante ICD-10-GM-Kodierung für JIA außer M08.0, M08.3 für die inzidenten pJIA-Patienten bzw. auf eine stationäre oder ambulante ICD-10-GM-Kodierung für JIA außer M08.0, M08.3, L40.5 für die inzidenten pJIA- oder jPsA-Patienten.

Tabelle 3-14: Zur Identifizierung der Behandlungen herangezogene ATC-Kodierungen

Therapielinie	Arzneimittel	ATC-Kodierung
klassische DMARDs	Sulfasalazin	M01CX02 A07EC01
	Methotrexat	M01CX01 L01BA01 L04AX03
	Hydroxychloroquin	P01BA02
	Azathioprin	L04AX01
	Leflunomid	L04AA13
	Ciclosporin	L04AD01
	Cyclophosphamid	L01AA01
	Mycophenolsäure	L04AA06
	Gold-Verbindungen	M01CB*
bDMARD	Etanercept	L04AB01
	Adalimumab	L04AB04
	Anakinra	L04AC03
	Canakinumab	L04AC08
	Tocilizumab	L04AC07
	Abatacept	L04AA24
	Golimumab	L04AB06
	Infliximab	L04AB02
	Rituximab	L01XC02
ATC-Klassifikation: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum Quelle: Bericht zur „retrospektiven Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ (71)		

Ergebnisse basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank

Die Ergebnisse zur Anzahl und zum Anteil von Patienten mit den jeweiligen vordefinierten Behandlungsmustern in den inzidenten Kohorten basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank sind in Tabelle 3-15 zusammengefasst.

Tabelle 3-15: Anzahl und Anteil der Patienten mit pJIA oder jPsA mit vordefinierten Behandlungsmustern in inzidenten Kohorten basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank

Kohorte Teilpopulationen	2014	2015	Pool 2014 + 2015^a
N	69	59	128
bDMARD-naive Patienten: Patienten, die ihre erste bDMARD-Behandlung begonnen haben, nachdem sie unzureichend auf klassische DMARD angesprochen haben	15 (21,74 %)	11 (18,64 %)	26 (20,31 %)
bDMARD-erfahrene Patienten: Patienten, die nach ihrer ersten bDMARD-Behandlung auf mindestens eine andere bDMARD-Behandlung gewechselt haben	8 (11,59 %)	< 5 ^b	10 (7,81 %)
a: Zusammenlegung der 2014er und 2015er Kohorten, je 3 Jahre Nachverfolgung. b: Patientenzahlen < 5 wurden aus Datenschutzgründen nicht berichtet. bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; MTX: Methotrexat Quelle: Bericht zur „retrospektiven Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ (71)			

Schritt 2: Anwendung des in Schritt 1 bestimmten Anteils von Patienten mit vordefinierten Behandlungsmustern auf die Prävalenz von pJIA und jPsA

In Schritt 1 wurde basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank für Patienten im Alter von 2-15 Jahren mit inzidenter pJIA oder inzidenter jPsA der Anteil von Patienten mit vordefinierten Behandlungsmustern bestimmt. Dabei werden die in Schritt 1 bestimmten Anteile beider Teilpopulationen (pJIA und jPsA) verwendet, da die Fallzahlen bei Patienten mit inzidenter jPsA zu gering sind, um Anteile von Patienten mit vordefinierten Behandlungsmustern zu berechnen. Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und in den relevanten Teilpopulationen werden die Ergebnisse aus Schritt 1 im zweiten Schritt auf die im Abschnitt 3.2.3 dargestellte Prävalenz jeweils von jPsA und pJIA angewendet.

Die Prävalenz der pJIA oder jPsA bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren wurde für das Jahr 2018 basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank als 5.524 pJIA-Patienten und 735 Patienten mit jPsA in der deutschen Gesamtbevölkerung bzw. 4.851 GKV-versicherten Patienten mit pJIA und 645 GKV-versicherten Patienten mit jPsA bestimmt (vgl. Abschnitt 3.2.3 Tabelle 3-6).

Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA

Gemäß der in Schritt 1 dargestellten Analyse wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Patienten mit pJIA oder jPsA, die ihre erste bDMARD-Behandlung begonnen haben, nachdem sie unzureichend auf klassische DMARD angesprochen haben, wobei kein bDMARD-Wechsel erfolgt ist, 20,31 % beträgt (vgl. Tabelle 3-15).

Bei Anwendung dieses Anteils von 20,31 % auf die Prävalenz der pJIA und jPsA bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 15 Jahren im Jahr 2018 ergibt sich für bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) eine Patientenzahl von 1.122 pJIA-Patienten und 149 Patienten mit jPsA in der deutschen Gesamtbevölkerung bzw. 985 GKV-versicherten Patienten mit pJIA und 131 GKV-versicherten Patienten mit jPsA.

Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA

Gemäß der in Schritt 1 dargestellten Analyse wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Patienten mit pJIA oder jPsA, die von ihrer ersten bDMARD-Behandlung auf mindestens eine andere bDMARD-Behandlung gewechselt haben, 7,81 % beträgt (vgl. Tabelle 3-15).

Bei Anwendung dieses Anteils von 7,81 % auf die Prävalenz der pJIA und jPsA bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 15 Jahren im Jahr 2018 ergibt sich für bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2) eine Patientenzahl von 431 pJIA-Patienten und 57 Patienten mit jPsA in der deutschen Gesamtbevölkerung bzw. 379 GKV-versicherten Patienten mit pJIA und 50 GKV-versicherten Patienten mit jPsA.

Zielpopulation von Tofacitinib

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Tofacitinib ergibt sich als Summe der Teilpopulationen 1 und 2. Die Zielpopulation von Tofacitinib umfasst 1.553 Patienten mit pJIA und 207 Patienten mit juveniler PsA in der deutschen Gesamtbevölkerung bzw. 1.364 GKV-versicherten Patienten mit pJIA und 181 GKV-versicherten Patienten mit jPsA.

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Berechnung der Zielpopulation von Tofacitinib sowie der Teilpopulationen 1 und 2

	Patientenpopulation	
InGef-Forschungsdatenbank		
Diagnose	Patienten im Alter von 2-17 Jahren mit pJIA/ jPsA	
Prävalenzrate 2018 (Fälle pro 100.000)	pJIA: 46,08 jPsA: 6,11	
Behandlungsmuster	bDMARD-naive Patienten	bDMARD-erfahrene Patienten
Anteil	20,31 %	7,81 %
Patienten in der Bevölkerung in Deutschland		
Diagnose	Patienten im Alter von 2-17 Jahren mit pJIA/ jPsA	
Prävalenz 2018	pJIA: 5.524 jPsA: 735	
Diagnose und Behandlungsmuster	Teilpopulation 1 bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA	Teilpopulation 2 bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA
Prävalenz 2018 (Prävalenz der Diagnose multipliziert mit dem Anteil des Behandlungsmusters)	pJIA: 1.122 jPsA: 149	pJIA: 431 jPsA: 57
Zielpopulation Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die auf eine vorangegangene DMARD- Therapie unzureichend angesprochen haben (Summe aus den Teilpopulationen 1 & 2)	pJIA: 1.553 jPsA: 207	
GKV-Patienten		
Diagnose	Patienten im Alter von 2-17 Jahren mit pJIA/ jPsA	
Prävalenz 2018	pJIA: 4.851 jPsA: 645	
Diagnose und Behandlungsmuster	Teilpopulation 1 bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA	Teilpopulation 2 bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA
Prävalenz 2018 (Prävalenz der Diagnose multipliziert mit dem Anteil des Behandlungsmusters)	pJIA: 985 jPsA: 131	pJIA: 379 jPsA: 50
Zielpopulation Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die auf eine vorangegangene DMARD- Therapie unzureichend angesprochen haben (Summe aus den Teilpopulationen 1 & 2)	pJIA: 1.364 jPsA: 181	
Patientenzahlen sind auf ganze Zahlen gerundet, Rundungsdifferenzen sind möglich. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KI: Konfidenzintervall; pJIA: polyartikuläre JIA		

Limitationen der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“

Es gelten die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Limitationen der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“.

In dieser Studie wurden neben Fallzahlen relevanter JIA-Diagnosen auch Behandlungsmuster analysiert. Als Baseline-Zeitraum wurde ein Jahr vor dem Indexquartal betrachtet; Diagnosen und Behandlungen vor diesem Baseline-Zeitraum werden somit nicht berücksichtigt, woraus sich eine Unsicherheit ergeben kann. Ein Wechsel der Therapie nach den 3 Jahren Nachbeobachtungszeit ist ebenfalls nicht erfasst; es wird angenommen, dass sich in vielen Fällen ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit innerhalb dieses Zeitraums zeigt. Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass der Analyse Verschreibungsdaten zugrunde liegen, die nicht direkt das Ansprechen der Patienten auf die entsprechende Behandlung abbilden; es wird die Annahme getroffen, dass bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit ein anderes Arzneimittel verschrieben wird. Eine leichte Unterschätzung der Patientenzahl in der Teilpopulation 1 (bDMARD-naive Patienten) ist dadurch möglich, dass einzelne Patienten eventuell unzureichend auf die verschriebene Behandlung mit einem klassischen DMARD angesprochen haben, aber (noch) nicht auf ein bDMARD umgestellt wurden. Aufgrund der geringen Patientenzahlen in den einzelnen Behandlungsmustern wurden die Behandlungsmuster für die Patienten pJIA und jPsA gesamthaft betrachtet. Es wird vereinfachend angenommen, dass sich die Behandlungsmuster zwischen den einzelnen JIA-Subtypen nicht relevant unterscheiden und somit die Anteile sowohl für pJIA als auch für jPsA gültig sind. Diese Anteile wurden dann auf die Prävalenz von pJIA bzw. jPsA angewendet.

Die Erhebung der Behandlungsmuster erfolgt auf Basis der Inzidenzkohorte und wird auf die prävalenten Fälle im Jahr 2018 übertragen. Hierfür wird vereinfachend angenommen, dass die Behandlungsmuster in der Kohorte mit JIA-Erstdiagnose im Jahr 2014 bzw. 2015 auf spätere Jahre übertragbar sind.

Die Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ stellt die bestverfügbare Evidenz für die seltene Erkrankung einschließlich der Label-relevanten Subtypen der JIA dar. In der retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten aus dem deutschen Versorgungskontext ausgewertet. Die ermittelte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist mit Unsicherheiten behaftet, wird aber in der Größenordnung als plausibel erachtet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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	Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA ^a	Zusatznutzen nicht belegt	pJIA: 985 jPsA: 131
	Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA ^b	Zusatznutzen nicht belegt	pJIA: 379 jPsA: 50
a: Umfasst Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben. b: Patienten ab 2 Jahren mit pJIA/ jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 3-17 ergeben sich direkt aus der vorstehenden Ableitung der Patientenzahl 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.

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte wurden Leitlinien, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zur Diagnostik, dem Erkrankungsverlauf und der Therapie der pJIA/ jPsA sowie Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed zu einzelnen Fragestellungen herangezogen.

Für die Darstellung der epidemiologischen Daten und zur Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation diente eine eigens dafür aufgesetzte „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ von Pfizer sowie Übersichtsarbeiten, die durch Freihandsuche identifiziert wurden.

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. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet (London, England). 2011;377(9783):2138-49.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. The Journal of rheumatology. 2004;31(2):390-2.
3. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile Idiopathic Arthritis. Balkan medical journal. 2017;34(2):90-101.
4. Verwoerd A, Ter Haar NM, de Roock S, Vastert SJ, Bogaert D. The human microbiome and juvenile idiopathic arthritis. Pediatric rheumatology online journal. 2016;14(1):55.
5. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2002;46(7):1851-6.
6. Ferucci ED, Majka DS, Parrish LA, Moroldo MB, Ryan M, Passo M, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2005;52(1):239-46.

7. Hinks A, Bowes J, Cobb J, Ainsworth HC, Marion MC, Comeau ME, et al. Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(4):765-72.
8. Gonzalez B, Larranaga C, Leon O, Diaz P, Miranda M, Barria M, et al. Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(6):1336-40.
9. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, Polat E, Saribas S, Cakan H, et al. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology international*. 2011;31(2):215-20.
10. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). S2k-Leitlinie "Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis". 3. Auflage. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-0201_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf. [Zugriff am: 05.08.2021].
11. Krumrey-Langkammerer M, Häfner R. Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(11):2544-7.
12. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clinical epidemiology*. 2014;6:379-93.
13. Sudoł-Szopińska I, Matuszewska G, Gietka P, Plaza M, Walentowska-Janowicz M. Imaging of juvenile idiopathic arthritis. Part I: Clinical classifications and radiographs. *Journal of ultrasonography*. 2016;16(66):225-36.
14. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9563):767-78.
15. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. Oligoarthritis. <https://www.gkjr.de/fur-arzte/krankheitsbilder/jia/oligoarthritis/>: Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie; 2020. updated 2020. Verfügbar unter: <https://www.gkjr.de/fur-arzte/krankheitsbilder/jia/oligoarthritis/>. [Zugriff am: 09.09.2020].
16. Minden K, Klotsche J, Niewerth M, Geisemeyer N, Grösch N, Hörstermann J. Bericht zur Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher Januar 2018. 2018.
17. Conti F, Pontikaki I, D'Andrea M, Ravelli A, De Benedetti F. Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36(6):1086-94.
18. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(9):2392-401.
19. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(8):477-85.
20. Flatø B, Hoffmann-Vold A-M, Reiff A, Førre Ø, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: A case-control study. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(11):3573-82.
21. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(6):92-i.
22. Zisman D, Stoll ML, Butbul Aviel Y, Mellins ED. Juvenile Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA 2017 Annual Meeting. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2018;94:11-6.
23. Brandon TG, Manos CK, Xiao R, Ogdie A, Weiss PF. Pediatric psoriatic arthritis: a population-based cohort study of risk factors for onset and subsequent risk of inflammatory comorbidities. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2018;3(4):131-6.

24. Guzman J, Oen K, Huber AM, Watanabe Duffy K, Boire G, Schiff N, et al. The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(6):1092-8.
25. Waite-Jones JM, Madill A. Amplified ambivalence: having a sibling with juvenile idiopathic arthritis. *Psychology & health*. 2008;23(4):477-92.
26. Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, Rubinstein TB. Depression And Anxiety In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights And Impact On Quality Of Life, A Systematic Review. *Open Access Rheumatol*. 2019;11:237-52.
27. Schanberg LE, Anthony KK, Gil KM, Maurin EC. Daily pain and symptoms in children with polyarticular arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(5):1390-7.
28. Roth J, Bechtold S, Borte G, Dressler F, Girschick HJ, Borte M. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis--a practical approach to diagnosis and therapy. *European journal of pediatrics*. 2007;166(8):775-84.
29. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. Systemische Form. <https://www.gkjr.de/fur-arzte/krankheitsbilder/jia/systemische-form/>: Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie; 2020. updated 2020. Verfügbar unter: <https://www.gkjr.de/fur-arzte/krankheitsbilder/jia/systemische-form/>. [Zugriff am: 09.09.2020].
30. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. Enthesitis-assoziierte Arthritis. <https://www.gkjr.de/fur-arzte/krankheitsbilder/jia/entesitis-assoziierte-arthritis/>: Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie; 2020. updated 2020. Verfügbar unter: <https://www.gkjr.de/fur-arzte/krankheitsbilder/jia/entesitis-assoziierte-arthritis/>. [Zugriff am: 09.09.2020].
31. DGRh. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/003, Entwicklungsstufe: S3Version: 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf. [Zugriff am: 05.07.2021].
32. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). AWMF-S2k-Leitlinie (013-094). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-094l_S2k_Therapie-Psoriasis-Kinder-Jugendliche_2019-07.pdf. [Zugriff am: 22.01.2021].
33. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. Psoriasisarthritis. <https://www.gkjr.de/fur-arzte/krankheitsbilder/jia/psoriasisarthritis/>: Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie; 2020. updated 2020. Verfügbar unter: <https://www.gkjr.de/fur-arzte/krankheitsbilder/jia/psoriasisarthritis/>. [Zugriff am: 09.09.2020].
34. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(6):819-28.
35. Cakan M, Ayaz NA, Karadag SG, Tanatar A. The necessity, efficacy and safety of biologics in juvenile idiopathic arthritis. *Northern clinics of Istanbul*. 2020;7(2):118-23.
36. Oen K, Tucker L, Huber AM, Miettunen P, Scuccimarri R, Campillo S, et al. Predictors of early inactive disease in a juvenile idiopathic arthritis cohort: results of a Canadian multicenter, prospective inception cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(8):1077-86.
37. Sengler C, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Foll D, Heiligenhaus A, et al. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort. *RMD open*. 2015;1(1):e000074.

38. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(6):2012-21.
39. Umlawska W, Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Med Sci*. 2010;6(1):19-23.
40. Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Falcone A, Lombardini G, Bandeira M, et al. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(3):628-34.
41. Klotsche J, Minden K, Thon A, Ganser G, Urban A, Horneff G. Improvement in health-related quality of life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept. *Arthritis care & research*. 2014;66(2):253-62.
42. Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Start in Juvenile Idiopathic Arthritis and the Likelihood of a Drug-Free Remission in Young Adulthood. *Arthritis care & research*. 2019;71(4):471-81.
43. Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A, Larbre JP, Mainbourg S, Duquesne A, et al. The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(9):2226-36.
44. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. [Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*. 2016;84(3):177.e1-8.
45. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatric rheumatology online journal*. 2018;16(1):46.
46. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2018 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis care & research*. 2019;71(6):717-34.
47. Swart J, Giancane G, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva capital Ie C, et al. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):285.
48. Becker I, Horneff G. Risk of Serious Infection in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Associated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Disease Activity in the German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis care & research*. 2017;69(4):552-60.
49. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):1101-36.
50. Horneff G, Minden K, Foeldvari I, Onken N, Windschall D, Hospach A, et al. [Current news from the BIKER register]. *Z Rheumatol* 2014;73(10):897-906.
51. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand August 2021.
52. Jacobse J, Ten Voorde W, Rissmann R, Burggraaf J, Ten Cate R, Schrier L. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. *European journal of pediatrics*. 2019;178(1):17-20.

53. Shah UU, Roberts M, Orlu Gul M, Tuleu C, Beresford MW. Needle-free and microneedle drug delivery in children: a case for disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). *International journal of pharmaceutics*. 2011;416(1):1-11.
54. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RC, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2012;157(11):785-95.
55. Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, Thornton J, Adib N, Baildam E, et al. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(1):116-22.
56. Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: A quality of life study. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(3):767-75.
57. van Rossum MA, Zwinderman AH, Boers M, Dijkmans BA, van Soesbergen RM, Fiselier TJ, et al. Radiologic features in juvenile idiopathic arthritis: a first step in the development of a standardized assessment method. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(2):507-15.
58. Hendry GJ, Shoop-Worrall SJ, Riskowski JL, Andrews P, Baildam E, Chieng A, et al. Prevalence and course of lower limb disease activity and walking disability over the first 5 years of juvenile idiopathic arthritis: results from the childhood arthritis prospective study. *Rheumatology advances in practice*. 2018;2(2):rky039.
59. Tong A, Jones J, Craig JC, Singh-Grewal D. Children's experiences of living with juvenile idiopathic arthritis: a thematic synthesis of qualitative studies. *Arthritis care & research*. 2012;64(9):1392-404.
60. Gómez-Ramírez O, Gibbon M, Berard R, Jurencak R, Green J, Tucker L, et al. A recurring rollercoaster ride: a qualitative study of the emotional experiences of parents of children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric rheumatology online journal*. 2016;14(1):13.
61. Heath-Watson S, Sule S. Living with Juvenile Idiopathic Arthritis: Parent and Physician Perspectives. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):1-4.
62. Minden K, Niewerth M, Listing J, Mobius D, Thon A, Ganser G, et al. The economic burden of juvenile idiopathic arthritis-results from the German paediatric rheumatologic database. *Clinical and experimental rheumatology*. 2009;27(5):863-9.
63. Shoop-Worrall SJW, Verstappen SMM, Baildam E, Chieng A, Davidson J, Foster H, et al. How common is clinically inactive disease in a prospective cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis? The importance of definition. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(8):1381-8.
64. Nalbanti P, Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Farmaki E, Bamidis P, et al. Juvenile idiopathic arthritis in the biologic era: predictors of the disease progression and need for early introduction of biologic treatment. *Rheumatology international*. 2018;38(7):1241-50.
65. Orenius T, LicPsych, Säilä H, Mikola K, Ristolainen L. Fear of Injections and Needle Phobia Among Children and Adolescents: An Overview of Psychological, Behavioral, and Contextual Factors. *SAGE Open Nursing*. 2018;4:2377960818759442.
66. Ringold S, Grant S, Girdish C, Wallace CA, Sullivan SD. Methotrexate and injectable tumor necrosis factor-alpha inhibitor adherence and persistence in children with rheumatic diseases. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(1):80-6.

67. Louder AM, Singh A, Saverno K, Cappelleri JC, Aten AJ, Koenig AS, et al. Patient Preferences Regarding Rheumatoid Arthritis Therapies: A Conjoint Analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2016;9(2):84-93.
68. Alten R, Kruger K, Rellecke J, Schiffner-Rohe J, Behmer O, Schiffhorst G, et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Patient preference and adherence*. 2016;10:2217-28.
69. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. . 2013. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf [Zugriff am: 11.06.2020].
70. Thomschke M, Schulz M, Bätzing J. Epidemiologie und Versorgung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) in der ambulanten Versorgung - eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/10. Berlin 2018. 2018.
71. PFIZER PHARMA GmbH, WIG2 GmbH. Epidemiology and treatment of juvenile idiopathic arthritis in Germany GER_X9000001. Non-interventional final study report. 7. September 2021.
72. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016;25(1):106-9.
73. PFIZER PHARMA GmbH. Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der pJIA/ jPsA in Deutschland für Modul 3 A, Abschnitt 3.2.3 und Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für Modul 3 A, Abschnitt 3.2.4 auf Grundlage der Studie: Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland. 2021.
74. Statistisches Bundesamt. Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes: GENESIS Online Datenbank. 2020. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&code=12411&levelindex=0&levelid=1602584789010#abreadcrumb>. [Zugriff am: 02.11.2020].
75. Bundesamt für Soziale Sicherung. Risikostrukturausgleich, Risikogruppenanteile, Grundlagenbescheide 2013 bis 2018. 2020. Verfügbar unter: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>. [Zugriff am: 02.11.2020].
76. Miller J, Ponsonby AL, Pezic A, Kemp A, Piper SE, Akikusa JD, et al. Sibling Exposure and Risk of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2015;67(7):1951-8.
77. Bundesgesundheitsministerium. Kennzahlen, Daten, Bekanntmachungen. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand Juni 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 30.07.2021].
78. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2020. Destatis-Datenbankabfrage. Stand: 30.07.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. [Zugriff am: 30.07.2021].
79. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2). Stand: 30.07.2021. Destatis-Datenbankabfrage. . 2021. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. [Zugriff am: 30.07.2021].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient 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 3-18 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 3-18: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Lösung zum Einnehmen ^a		
		Dosierung erfolgt abhängig vom KG, 2-mal täglich	365,0	1
		Filmtablette (KG ≥ 40 kg)		
		5 mg oral 2-mal täglich	365,0	1
Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie				
MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Tablette		
		Dosierung erfolgt abhängig von der KOF, einmal wöchentlich oral	52,1	1
		Subkutane Injektion		
		Dosierung erfolgt abhängig von der KOF, einmal wöchentlich	52,1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abatacept (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Fertigspritze subkutan		
		Dosierung erfolgt abhängig vom KG, einmal wöchentlich	52,1	1
		Intravenöse Infusion (ab 6 Jahren)		
		Dosierung erfolgt abhängig vom KG, Anwendung nach der erstmaligen Anwendung: 2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion und danach alle 4 Wochen	Erstes Behandlungsjahr: 14,0 Folgejahre: 13,0	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)
Adalimumab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Subkutane Injektion		
		Dosierung erfolgt abhängig vom KG, einmal jede zweite Woche	26,1	1
Etanercept (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Subkutane Injektion		
		0,4 mg/kg KG (bis max. 25 mg pro Dosis) 2-mal wöchentlich mit 3 bis 4 Tagen Zeitabstand oder 0,8 mg/kg KG einmal wöchentlich (bis max. 50 mg pro Dosis)	52,1 <u>oder</u> 104,3	1
Golimumab (Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Subkutane Injektion		
		KG < 40 kg: Dosierung erfolgt abhängig vom der KOF bis zur max. Einzeldosis von 40 mg, einmal im Monat KG ≥ 40 kg: 50 mg einmal im Monat	12,0	1
Tocilizumab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Subkutane Injektion (Fertigspritze ab 2 Jahren oder Fertigpen ab 12 Jahren)		
		KG < 30 kg: 162 mg einmal alle 3 Wochen KG ≥ 30 kg: 162 mg einmal alle 2 Wochen	17,4 <u>oder</u> 26,1	1
		Intravenöse Infusion		
		Dosierung erfolgt abhängig vom KG, einmal alle 4 Wochen	13,0	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)
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				
a: Die Lösung zum Einnehmen wird voraussichtlich im Jahr 2022 in Deutschland in Verkehr gebracht. bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>); jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis				

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

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 (1).

Das Anwendungsgebiet wird in zwei Teilpopulationen unterteilt: bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2).

Zu bewertendes Arzneimittel

Tofacitinib

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Tofacitinib wurden den Fachinformationen von Xeljanz® unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA/ jPsA ab einem Alter von 2 Jahren) entnommen (1, 2). Die Verabreichung von Tofacitinib bei pJIA/ jPsA erfolgt in den Dosierungen 3,2 mg bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg, 4 mg bei einem Körpergewicht von 20 bis < 40 kg jeweils 2-mal täglich als Lösung zum Einnehmen und in der Dosierung 5 mg bei einem Körpergewicht $\geq$ 40 kg 2-mal täglich oral als Filmtablette oder Lösung. Aus der Fachinformation geht keine maximale Behandlungsdauer hervor. Da es sich bei pJIA/ jPsA um eine chronische Erkrankung handelt, die eine längerfristige Behandlung erfordert, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres 365 Tage umfasst.

Tofacitinib kann in Kombination mit MTX angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist (1, 2).

Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie

MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von MTX entstammen den Fachinformationen von Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten (3) und Lantarel® FS 7,5/10/15/20/25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (4) unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA ab einem Alter von 2 Jahren). MTX wird in der empfohlenen Dosis von 10-15 mg/m² Körperoberfläche oder in Ausnahmefällen bei therapierefraktären Fällen in der Dosis von 20-30 mg/m² Körperoberfläche jeweils einmal wöchentlich als Tablette oder als subkutane Injektion verabreicht. Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Die MTX-Behandlung stellt bei schweren Formen der JIA eine längerfristige Behandlung dar. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres 52,1 Wochen umfasst, sodass pro Jahr 52,1 Behandlungen mit MTX im wöchentlichen Behandlungsintervall erfolgen.

Es sind verschiedene Generika verfügbar, für die zum Teil die maximale Dosis bei therapierefraktären Verläufen auf 20 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich oder die Anwendung auf die subkutane Gabe beschränkt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie von Tofacitinib ist in Teilpopulation 1 (bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA) ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit, und in Teilpopulation 2 (bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA) ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie (siehe Abschnitt 3.1).

In der Tabelle 3-18 sind entsprechend neben dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib die zweckmäßigen Vergleichstherapien Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab sowie deren möglicher Kombinationspartner MTX aufgeführt.

Abatacept

Angaben zum Behandlungsmodus von Abatacept entstammen den Fachinformationen von Orencia® Injektionslösung in einer Fertigspritze (5) und Orencia® 250 mg Pulver (6) unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA ab einem Alter von 2 Jahren).

Abatacept wird als Fertigspritze subkutan in einer körpertgewichtsabhängigen Dosierung (10 kg bis < 25 kg: 50 mg; 25 kg bis < 50 kg: 87,5 mg; $\geq$ 50 kg: 125 mg) einmal wöchentlich verabreicht. Aus der Fachinformation geht keine maximale Behandlungsdauer hervor. Da es sich bei pJIA/ jPsA um eine chronische Erkrankung handelt, die eine längerfristige Behandlung erfordert, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres 52,1 Wochen umfasst, sodass pro Jahr 52,1 Behandlungen mit Abatacept als Fertigspritze im wöchentlichen Behandlungsintervall erfolgen.

Als intravenöse Infusion ist Abatacept für Kinder ab 6 Jahren zugelassen. Abatacept wird nach der erstmaligen Anwendung von Abatacept 2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion und danach alle 4 Wochen in einer körpertgewichtsabhängigen Dosierung (< 75 kg: 10 mg/kg; $\geq$ 75 kg bis $\leq$ 100 kg: 750 mg; > 100 kg: 1.000 mg) verabreicht. Aus der Fachinformation geht keine maximale Behandlungsdauer hervor. Da es sich um dieselbe Erkrankung handelt, wird auch bei dieser Darreichungsform von einer längerfristigen Behandlung und einer Behandlungsdauer von 52,1 Wochen innerhalb eines Jahres ausgegangen. Für das erste Behandlungsjahr ergeben sich aus dem Behandlungsmodus insgesamt 14,0 Behandlungen mit Abatacept als intravenöse Infusion, für alle weiteren Behandlungsjahre jeweils 13,0 Behandlungen im 4-wöchentlichen Behandlungsintervall.

Wenn innerhalb von 6 Behandlungsmonaten kein Ansprechen auf Abatacept eintritt, muss die Fortsetzung der Behandlung nochmals sorgfältig geprüft werden.

Abatacept wird in Kombination mit MTX angewendet und kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber MTX besteht oder wenn eine Behandlung mit MTX nicht angezeigt ist.

Adalimumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Adalimuab wurden den Fachinformationen von Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (7) und Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (8) unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA ab einem Alter von 2 Jahren) entnommen.

Die Verabreichung von Adalimuab erfolgt in einer körpertgewichtsabhängigen Dosierung (20 mg bei 10 kg bis < 30 kg, 40 mg ab 30 kg) als subkutane Injektion jede zweite Woche. Aus der Fachinformation geht keine maximale Behandlungsdauer hervor. Da es sich bei pJIA/ jPsA um eine chronische Erkrankung handelt, die eine längerfristige Behandlung erfordert, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres 52,1 Wochen umfasst, sodass pro Jahr 26,1 Behandlungen mit Adalimuab im 2-wöchentlichen Behandlungsintervall erfolgen.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Adalimumab wird in Kombination mit MTX angewendet und kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber MTX oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Etanercept

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Etanercept entstammen den Fachinformationen von Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (9), Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze (10), Enbrel® 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (11) und Enbrel® 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (12) unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA ab einem Alter von 2 Jahren; Patienten mit jPsA ab einem Alter von 12 Jahren).

Etanercept wird in den empfohlenen Dosierungen 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) als eine 2-mal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von 3 bis 4 Tagen zwischen den einzelnen Injektionen oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) verabreicht. Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 62,5 kg sollte unter Verwendung der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ oder der Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ die genaue Dosis auf mg/kg-Basis festgelegt werden. Patienten, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

Aus den Fachinformationen geht keine maximale Behandlungsdauer hervor. Da es sich bei pJIA/ jPsA um eine chronische Erkrankung handelt, die eine längerfristige Behandlung erfordert, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer unabhängig von der Darreichungsform innerhalb eines Jahres 52,1 Wochen umfasst, sodass sich je nach Dosierung bei einem 3- bis 4-tägigen Behandlungsintervall 104,3 Behandlungen mit Etanercept pro Jahr und bei einem einwöchigen Behandlungsintervall 52,1 Behandlungen pro Jahr ergeben.

Bei Patienten, die nach 4 Monaten nicht auf die Behandlung ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Eine Kombinationstherapie mit MTX ist möglich.

Golimumab

Angaben zum Behandlungsmodus von Golimumab entstammen den Fachinformationen von Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (13) und Simponi® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor (14) unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA ab einem Alter von 2 Jahren).

Die Verabreichung der empfohlenen Dosierungen 30 mg/m² Körperoberfläche bis zur maximalen Einzeldosis von 40 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg und 50 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg erfolgt als subkutane Injektion einmal im Monat. Aus der Fachinformation geht keine maximale Behandlungsdauer

hervor. Da es sich bei pJIA/ jPsA um eine chronische Erkrankung handelt, die eine längerfristige Behandlung erfordert, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres 52,1 Wochen umfasst, sodass sich pro Jahr 12,0 Behandlungen mit Golimumab im einmonatlichen Behandlungsintervall ergeben.

Den verfügbaren Daten zufolge wird ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d. h. nach 3-4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Kindern, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.

Golimumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit MTX zugelassen.

Tocilizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Tocilizumab wurden den Fachinformationen von RoActemra® Fertigpen (15), RoActemra® Fertigspritze (16) und RoActemra® i. v. (17) unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA ab einem Alter von 2 Jahren) entnommen.

Die subkutane Verabreichung von Tocilizumab erfolgt in der empfohlenen Dosis von 162 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg alle 3 Wochen und bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg alle 2 Wochen mittels Fertigspritze oder Fertigpen (Patienten ab 12 Jahren). Außerdem kann Tocilizumab intravenös verabreicht werden. Dann erfolgt die Verabreichung in einer körperlsgewichtsabhängigen Dosierung (10 mg/kg bei < 30 kg, 8 mg/kg ab 30 kg) alle 4 Wochen.

Aus der Fachinformation geht keine maximale Behandlungsdauer hervor. Da es sich bei pJIA/ jPsA um eine chronische Erkrankung handelt, die eine längerfristige Behandlung erfordert, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres 52,1 Wochen umfasst. Für die subkutane Verabreichung ergeben sich somit bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg pro Jahr 17,4 Behandlungen im 3-wöchentlichen Behandlungsintervall und bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 30 kg pro Jahr 26,1 Behandlungen im 2-wöchentlichen Behandlungsintervall. Bei intravenöser Gabe erfolgen pro Jahr 13,0 Behandlungen mit Tocilizumab im 4-wöchentlichen Behandlungsintervall.

Eine Weiterbehandlung sollte bei Patienten, bei denen es innerhalb von 12 Wochen nicht zu einer Verbesserung kommt, sorgfältig abgewogen werden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tofacitinib (Monotherapie oder Kombinations- therapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Lösung zum Einnehmen ^a	
		Dosierung erfolgt abhängig vom KG, 2-mal täglich	365,0
		Filmtablette (KG ≥ 40 kg)	
		5 mg oral 2-mal täglich	365,0
Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie			
MTX (als Kombinations- partner von Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Tablette	
		Dosierung erfolgt abhängig von der KOF, einmal wöchentlich oral	52,1
		Subkutane Injektion	
		Dosierung erfolgt abhängig von der KOF, einmal wöchentlich	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Abatacept (Monotherapie oder Kombinations- therapie mit MTX)	bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Fertigspritze subkutan	
		Dosierung erfolgt abhängig vom KG, einmal wöchentlich	52,1
		Intravenöse Infusion (ab 6 Jahren)	
		Dosierung erfolgt abhängig vom KG, Anwendung nach der erstmaligen Anwendung; 2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion und danach alle 4 Wochen	Erstes Behand- lungsjahr: 14,0 Folgejahre: 13,0
Adalimumab (Monotherapie oder Kombinations- therapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Subkutane Injektion	
		Dosierung erfolgt abhängig vom KG, einmal jede zweite Woche	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Etanercept (Monotherapie oder Kombinations- therapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Subkutane Injektion	
		0,4 mg/kg KG (bis max. 25 mg pro Dosis), 2-mal wöchentlich mit 3 bis 4 Tagen Zeitabstand oder 0,8 mg/kg KG einmal wöchentlich (bis max. 50 mg pro Dosis)	52,1 <u>oder</u> 104,3
Golimumab (Kombinations- therapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Subkutane Injektion	
		KG < 40 kg: Dosierung erfolgt abhängig vom der KOF bis zur max. Einzeldosis von 40 mg, einmal im Monat KG ≥ 40 kg: 50 mg einmal im Monat	12,0
Tocilizumab (Monotherapie oder Kombinations- therapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Subkutane Injektion (Fertigspritze ab 2 Jahren oder Fertigten ab 12 Jahren)	
		KG < 30 kg: 162 mg einmal alle 3 Wochen KG ≥ 30 kg: 162 mg einmal alle 2 Wochen	17,4 <u>oder</u> 26,1
		Intravenöse Infusion	
		Dosierung erfolgt abhängig vom KG, einmal alle 4 Wochen	13,0
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			
a: Die Lösung zum Einnehmen wird voraussichtlich im Jahr 2022 in Deutschland in Verkehr gebracht. bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>); jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Lösung zum Einnehmen^a		
		365,0	3,2 bis 5 mg ^b (2-mal täglich)	365,0 Tage × 3,2 bis 5 mg 2-mal täglich: 2.336 bis 3.650 mg
		Filmtablette (KG ≥ 40 kg)		
		365,0	5 mg (2-mal täglich)	365,0 Tage × 5 mg 2-mal täglich: 3.650 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie				
MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Tablette		
		52,1	10-15 mg/m ² KOF (einmal wöchentlich) ^c Untergrenze bei einer mittleren KOF in der Altersgruppe 2 bis < 3 Jahre von 0,59 m ² : 5,90 mg Obergrenze bei einer mittleren KOF in der Altersgruppe 17 bis < 18 Jahre von 1,81 m ² : 27,15 mg	52,1 Tage × 5,90 bis 27,15 mg: 307,39 bis 1.414,52 mg
		Subkutane Injektion		
		52,1	10-15 mg/m ² KOF (einmal wöchentlich) ^c Untergrenze bei einer mittleren KOF in der Altersgruppe 2 bis < 3 Jahre von 0,59 m ² : 5,90 mg Obergrenze bei einer mittleren KOF in der Altersgruppe 17 bis < 18 Jahre von 1,81 m ² : 27,15 mg	52,1 Tage × 5,90 bis 27,15 mg: 307,39 bis 1.414,52 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abatacept (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Fertigspritze subkutan		
		52,1	50–125 mg ^d (einmal wöchentlich)	52,1 Tage × 50 bis 125 mg: 2.605,0 bis 6.512,5 mg
		Intravenöse Infusion (ab 6 Jahren)		
		Erstes Behandlungsjahr: 14,0 Folgejahre: 13,0	10 mg/kg KG – 1.000 mg ^e (2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion und danach alle 4 Wochen) Untergrenze bei einem mittleren KG in der Altersgruppe 6 bis < 7 Jahre von 23,6 kg: 236 mg	Erstes Behandlungsjahr: 14,0 Tage × 236 bis 1.000 mg: 3.304 bis 14.000 mg Folgejahre: 13,0 Tage × 236 bis 1.000 mg: 3.068 bis 13.000 mg
Adalimumab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Subkutane Injektion		
		26,1	20–40 mg ^f (einmal jede zweite Woche)	26,1 Tage × 20 bis 40 mg: 522 bis 1.044 mg
Etanercept (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Subkutane Injektion		
		52,1 <u>oder</u> 104,3	0,4 mg/kg KG bis max. 25 mg pro Dosis (2-mal wöchentlich) oder 0,8 mg/kg KG bis max. 50 mg pro Dosis (einmal wöchentlich) Untergrenze bei einem mittleren KG in der Altersgruppe 2 bis < 3 Jahre von 14,1 kg: 5,64 mg	104,3 Tage × 5,64 mg bis 52,1 Tage × 50 mg: 588,25 bis 2.605 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Golimumab (Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Subkutane Injektion		
		12,0	30 mg/m ² KOF (bis zur max. Einzeldosis von 40 mg) – 50 mg (einmal im Monat) ^g Untergrenze bei einer mittleren KOF in der Altersgruppe 2 bis < 3 Jahre von 0,59 m ² : 17,7 mg	12 Tage × 17,7 bis 50 mg: 212,4 bis 600 mg
Tocilizumab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Subkutane Injektion (Fertigspritze ab 1 Jahr oder Fertigpen ab 12 Jahren)		
		17,4 <u>oder</u> 26,1	162 mg (abhängig vom KG einmal alle 2 oder 3 Wochen) ^h	17,4 bis 26,1 Tage × 162 mg: 2.818,8 bis 4.228,2 mg
		Intravenöse Infusion		
		13,0	8–10 mg/kg KG (einmal alle 4 Wochen) ⁱ Untergrenze bei einem mittleren KG in der Altersgruppe 2 bis < 3 Jahre von 14,1 kg und einer Dosierung von 10 mg/kg KG: 141 mg Obergrenze bei einem mittleren KG in der Altersgruppe 17 bis < 18 Jahre von 67,0 kg und einer Dosierung von 8 mg/kg KG: 536 mg	13,0 Tage × 141 bis 536 mg: 1.833 bis 6.968 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
a: Die Lösung zum Einnehmen wird voraussichtlich im Jahr 2022 in Deutschland in Verkehr gebracht. b: Die Verabreichung erfolgt in den Dosierungen 3,2 mg bei einem KG von ≥ 10 kg bis < 20 kg, 4 mg bei einem KG von ≥ 20 kg bis < 40 kg und 5 mg bei einem KG ≥ 40 kg 2-mal täglich. c: In Ausnahmefällen bei therapierefraktären Fällen kann die Dosierung 20–30 mg/m² KOF einmal wöchentlich betragen. Diese Ausnahmen wurden in der Berechnung nicht berücksichtigt. d: Die Verabreichung erfolgt in den Dosierungen 50 mg bei einem KG von ≥ 10 kg bis < 25 kg, 87,5 mg bei einem KG von ≥ 25 kg bis < 50 kg und 125 mg bei einem KG ≥ 50 kg einmal wöchentlich. e: Die Verabreichung erfolgt in den Dosierungen 10 mg/kg bei einem KG < 75 kg, 750 mg bei einem KG von ≥ 75 bis < 100 kg und 1.000 mg bei einem KG ≥ 100 kg 2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion und danach alle 4 Wochen. f: Die Verabreichung erfolgt in den Dosierungen 20 mg bei einem KG von ≥ 10 kg bis < 30 kg und 40 mg bei einem KG ≥ 30 kg einmal jede zweite Woche. g: Die Verabreichung erfolgt in den Dosierungen 30 mg/m² KOF bis zur max. Einzeldosis von 40 mg bei einem KG < 40 kg und 50 mg bei einem KG ≥ 40 kg einmal im Monat. h: Die Verabreichung erfolgt in der Dosierung 162 mg einmal alle 3 Wochen bei einem KG < 30 kg und einmal alle 2 Wochen bei einem KG ≥ 30 kg. i: Die Verabreichung erfolgt in den Dosierungen 10 mg/kg KG bei einem KG < 30 kg und 8 mg/kg KG bei einem KG ≥ 30 kg einmal alle 4 Wochen. bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>); jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; max.: maximal; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand des Körpergewichts erfolgt, wurden Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu den durchschnittlichen Körpermaßen der Bevölkerung nach Alter basierend auf dem Jahr 2017 hinzugezogen (18) (siehe Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Durchschnittliche Körpermaße von Kindern ab 2 Jahren und Jugendlichen bis < 18 Jahre bezogen auf das Jahr 2017 für alle Geschlechter (18).

Alter	Größe (m)	Körpergewicht (kg)
2 bis unter 3 Jahre	0,93	14,1
3 bis unter 4 Jahre	1,01	16,2
4 bis unter 5 Jahre	1,08	18,5
5 bis unter 6 Jahre	1,15	20,8
6 bis unter 7 Jahre	1,22	23,6
7 bis unter 8 Jahre	1,28	26,6
8 bis unter 9 Jahre	1,33	30,0
9 bis unter 10 Jahre	1,39	33,8
10 bis unter 11 Jahre	1,44	37,6
11 bis unter 12 Jahre	1,50	42,1
12 bis unter 13 Jahre	1,56	47,1
13 bis unter 14 Jahre	1,62	52,4
14 bis unter 15 Jahre	1,67	57,3
15 bis unter 16 Jahre	1,71	61,5
16 bis unter 17 Jahre	1,73	65,2
17 bis unter 18 Jahre	1,74	67,0

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der Körperoberfläche erfolgt, wurde aus den in Tabelle 3-21 zusammengefassten Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen anhand der Dubois-Formel (19) die Körperoberfläche berechnet.

Für die Berechnung von Verbrauchsspannen wurde für die Untergrenze das durchschnittliche Körpergewicht bzw. die durchschnittliche Körperoberfläche der jüngsten relevanten Altersgruppe und für die Obergrenze das durchschnittliche Körpergewicht bzw. die durchschnittliche Körperoberfläche der ältesten relevanten Altersgruppe zugrunde gelegt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tofacitinib

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Tofacitinib wurden den Fachinformationen von Xeljanz® unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA/ jPsA ab einem Alter von 2 Jahren) entnommen (1, 2). Die Verabreichung von Tofacitinib bei pJIA/ jPsA erfolgt in den Dosierungen 3,2 mg bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg, 4 mg bei einem Körpergewicht von 20 kg bis < 40 kg jeweils 2-mal täglich als Lösung zum Einnehmen und in der Dosierung 5 mg bei einem Körpergewicht $\geq$ 40 kg 2-mal täglich oral als Filmtablette oder Lösung.

Für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg ergibt sich bei einer Therapiedauer von 365,0 Tagen pro Jahr und einer 2-mal täglichen Verabreichung ein Jahresverbrauch pro Patient von $2 \times 365,0 \times 3,2 \text{ mg} = \mathbf{2.336,0 \text{ mg}}$. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 20 kg bis < 40 kg beläuft sich bei einer Therapiedauer von 365,0 Tagen pro Jahr und einer 2-mal täglichen Verabreichung der Jahresverbrauch pro Patient auf $2 \times 365,0 \times 4 \text{ mg} = 2.920 \text{ mg}$. Für Patienten mit einem Körpergewicht $\geq 40 \text{ kg}$ ergibt sich bei einer Therapiedauer von 365,0 Tagen pro Jahr und einer 2-mal täglichen Verabreichung ein Jahresverbrauch pro Patient von $2 \times 365,0 \times 5 \text{ mg} = \mathbf{3.650,0 \text{ mg}}$.

Tofacitinib kann in Kombination mit MTX angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist (1, 2).

Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie

MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von MTX entstammen den Fachinformationen von Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten (3) und Lantarel® FS 7,5/10/15/20/25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (4) unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA ab einem Alter von 2 Jahren). MTX wird in der empfohlenen Dosis von 10-15 mg/m² Körperoberfläche oder in Ausnahmefällen bei therapierefraktären Fällen in der Dosis von 20-30 mg/m² Körperoberfläche jeweils einmal wöchentlich als Tablette oder als subkutane Injektion verabreicht. Die höhere Dosierung in Ausnahmefällen wird bei der Berechnung der Jahresdosis nicht berücksichtigt.

Bei 52,1 Behandlungen pro Jahr ergibt sich für den Jahresverbrauch pro Patient eine Untergrenze von $52,1 \times 10 \text{ mg/m}^2 \times 0,59 \text{ m}^2$ (mittlere Körperoberfläche in der Altersgruppe von 2 bis unter 3 Jahren) = **302,18 mg**. Die Obergrenze des Jahresverbrauchs pro Patient beträgt entsprechend $52,1 \times 15 \text{ mg/m}^2 \times 1,81 \text{ m}^2$ (mittlere Körperoberfläche in der Altersgruppe von 17 bis unter 18 Jahren) = **1.414,52 mg**.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie von Tofacitinib ist in Teilpopulation 1 (bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA) ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit, und in Teilpopulation 2 (bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA) ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie (siehe Abschnitt 3.1).

In der Tabelle 3-20 sind entsprechend neben dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib die zweckmäßigen Vergleichstherapien Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab sowie deren möglicher Kombinationspartner MTX aufgeführt.

Abatacept

Angaben zum Behandlungsmodus von Abatacept entstammen den Fachinformationen von Orencia® Injektionslösung in einer Fertigspritze (5) und Orencia® 250 mg Pulver (6) unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA ab einem Alter von 2 Jahren).

Abatacept wird als Fertigspritze subkutan in einer körperlsgewichtsabhängigen Dosierung (10 kg bis < 25 kg: 50 mg; 25 kg bis < 50 kg: 87,5 mg; ≥ 50 kg: 125 mg) einmal wöchentlsg verabreicht. Eine Einleitung mit intravenöser Aufsättigungsdosis (*Loading-Dose*) ist nicht vorgesehen.

Für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 25 kg ergibt sich bei 52,1 Behandlungen pro Jahr ein Jahresverbrauch pro Patient von $52,1 \times 50 \text{ mg} = \mathbf{2.605,0 \text{ mg}}$. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 25 kg bis < 50 kg beläuft sich bei 52,1 Behandlungen pro Jahr der Jahresverbrauch pro Patient auf $52,1 \times 87,5 \text{ mg} = 4.558,75 \text{ mg}$. Für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg ergibt sich bei 52,1 Behandlungen pro Jahr ein Jahresverbrauch pro Patient von $52,1 \times 125 \text{ mg} = \mathbf{6.512,5 \text{ mg}}$.

Als intravenöse Infusion für Kinder ab 6 Jahren wird Abatacept in einer körperlsgewichtsabhängigen Dosierung (< 75 kg: 10 mg/kg; ≥ 75 kg bis ≤ 100 kg: 750 mg; > 100 kg: 1.000 mg) nach der erstmaligen Anwendung von Abatacept 2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion und danach alle 4 Wochen verabreicht.

Für das 1. Behandlungsjahr ergibt sich der Jahresverbrauch wie folgt: Für Patienten mit einem Körpergewicht von < 75 kg ergibt sich bei 14,0 Behandlungen pro Jahr ein Jahresverbrauch pro Patient von $14,0 \times 10 \text{ mg/kg} \times 23,6 \text{ kg}$ (mittleres Körpergewicht in der Altersgruppe von 6 bis unter 7 Jahren) = **3.304 mg**. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 75 kg bis < 100 kg beläuft sich bei 14,0 Behandlungen pro Jahr der Jahresverbrauch pro Patient auf $14,0 \times 750 \text{ mg} = 10.500 \text{ mg}$. Für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg ergibt sich bei 14,0 Behandlungen pro Jahr ein Jahresverbrauch pro Patient von $14,0 \times 1.000 \text{ mg} = \mathbf{14.000 \text{ mg}}$.

Für die Folgejahre ergibt sich folgender Jahresverbrauch: Für Patienten mit einem Körpergewicht von < 75 kg ergibt sich bei 13,0 Behandlungen pro Jahr ein Jahresverbrauch pro Patient von $13,0 \times 10 \text{ mg/kg} \times 23,6 \text{ kg}$ (mittleres Körpergewicht in der Altersgruppe von 6 bis unter 7 Jahren) = **3.068 mg**. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 75 kg bis < 100 kg beläuft sich bei 13,0 Behandlungen pro Jahr der Jahresverbrauch pro Patient auf $13,0 \times 750 \text{ mg} = 9.750 \text{ mg}$. Für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg ergibt sich bei 13,0 Behandlungen pro Jahr ein Jahresverbrauch pro Patient von $13,0 \times 1.000 \text{ mg} = \mathbf{13.000 \text{ mg}}$.

Abatacept wird in Kombination mit MTX angewendet und kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber MTX besteht oder wenn eine Behandlung mit MTX nicht angezeigt ist.

Adalimumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Adalimuab wurden den Fachinformationen von Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (7) und Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (8) unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA ab einem Alter von 2 Jahren) entnommen.

Die Verabreichung von Adalimuab erfolgt in einer körpergewichtsabhängigen Dosierung (20 mg bei 10 kg bis < 30 kg, 40 mg ab 30 kg) als subkutane Injektion jede zweite Woche.

Für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 30 kg ergibt sich bei 26,1 Behandlungen pro Jahr ein Jahresverbrauch pro Patient von $26,1 \times 20 \text{ mg} = \mathbf{522 \text{ mg}}$. Bei Patienten mit einem Körpergewicht $\geq 50 \text{ kg}$ beläuft sich bei 26,1 Behandlungen pro Jahr der Jahresverbrauch pro Patient auf $26,1 \times 40 \text{ mg} = \mathbf{1.044 \text{ mg}}$.

Adalimumab wird in Kombination mit MTX angewendet und kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber MTX oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Etanercept

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Etanercept entstammen den Fachinformationen von Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (9), Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze (10), Enbrel® 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (11) und Enbrel® 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (12) unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA ab einem Alter von 2 Jahren; Patienten mit jPsA ab einem Alter von 12 Jahren).

Etanercept wird in den empfohlenen Dosierungen 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) als subkutane Injektion 2-mal wöchentlich mit einem Zeitabstand von 3 bis 4 Tagen zwischen den einzelnen Injektionen oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) verabreicht. Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 62,5 kg sollte unter Verwendung der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ oder der Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ die genaue Dosis auf mg/kg-Basis festgelegt werden. Patienten, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

Bei einer Therapiedauer von 104,3 Behandlungstagen pro Jahr und einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht ergibt sich für den Jahresverbrauch pro Patient eine Untergrenze von $104,3 \times 0,4 \text{ mg/kg} \times 14,1 \text{ kg}$ (mittleres Körpergewicht in der Altersgruppe von 2 bis unter

3 Jahren) = **588,25 mg**. Die Obergrenze des Jahresverbrauchs pro Patient beträgt $52,1 \times 50 \text{ mg} = \mathbf{2.605 \text{ mg}}$.

Eine Kombinationstherapie mit MTX ist möglich.

Golimumab

Angaben zum Behandlungsmodus von Golimumab entstammen den Fachinformationen von Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (13) und Simponi® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor (14) unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA ab einem Alter von 2 Jahren).

Die Verabreichung der empfohlenen Dosierungen 30 mg/m^2 Körperoberfläche bis zur maximalen Einzeldosis von 40 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg und 50 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg erfolgt als subkutane Injektion einmal im Monat.

Bei 12,0 Behandlungen pro Jahr ergibt sich für den Jahresverbrauch pro Patient eine Untergrenze von $12,0 \times 30 \text{ mg/m}^2 \times 0,59 \text{ m}^2$ (mittlere Körperoberfläche in der Altersgruppe von 2 bis unter 3 Jahren) = **212,4 mg**. Die Obergrenze des Jahresverbrauchs pro Patient beträgt $12,0 \times 50 \text{ mg} = \mathbf{600 \text{ mg}}$.

Golimumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit MTX zugelassen.

Tocilizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Tocilizumab wurden den Fachinformationen von RoActemra® Fertigpen (15), RoActemra® Fertigspritze (16) und RoActemra® i. v. (17) unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (Patienten mit pJIA ab einem Alter von 2 Jahren) entnommen.

Die subkutane Verabreichung von Tocilizumab erfolgt in der empfohlenen Dosis von 162 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg alle 3 Wochen und bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg alle 2 Wochen mittels Fertigspritze oder Fertigpen (Patienten ab 12 Jahren).

Für Patienten mit einem Körpergewicht $< 30 \text{ kg}$ ergibt sich bei einer Therapiedauer von 17,4 Tagen pro Jahr ein Jahresverbrauch pro Patient von $17,4 \times 162 \text{ mg} = \mathbf{2.818,8 \text{ mg}}$. Bei Patienten mit einem Körpergewicht $\geq 30 \text{ kg}$ beläuft sich bei einer Therapiedauer von 26,1 Tagen pro Jahr der Jahresverbrauch pro Patient auf $26,1 \times 162 \text{ mg} = \mathbf{4.228,2 \text{ mg}}$.

Außerdem kann Tocilizumab intravenös verabreicht werden. Dann erfolgt die Verabreichung in einer körperlsgewichtsabhängigen Dosierung (10 mg/kg bei $< 30 \text{ kg}$, 8 mg/kg ab 30 kg) alle 4 Wochen.

Die Untergrenze für den Jahresverbrauch pro Patient ergibt sich bei Betrachtung eines mittleren Körpergewichts in der Altersgruppe von 2 bis unter 3 Jahren von $14,1 \text{ kg}$ und der zugehörigen Dosierung von 10 mg/kg bei 13,0 Behandlungen pro Jahr als $13,0 \times 10 \text{ mg/kg} \times 14,1 \text{ kg} =$

1.833 mg. Die Obergrenze für den Jahresverbrauch pro Patient beträgt bei Betrachtung eines mittleren Körpergewichts in der Altersgruppe von 17 bis unter 18 Jahren von 67,0 kg und der zugehörigen Dosierung von 8 mg/kg bei 13,0 Behandlungen pro Jahr als $13,0 \times 8 \text{ mg/kg} \times 67,0 \text{ kg} = \mathbf{6.968 \text{ mg}}$.

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tofacitinib (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	Lösung zum Einnehmen^a	
	XELJANZ, 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen, Packungsgröße 250 ml (Inhalt: 240 ml Lösung) 1 Stück, PZN: 17203339; AVP: 712,77 €	711,00 € (1,77 € ^b)
	Filmtablette (Körpergewicht $\geq 40 \text{ kg}$)	
	XELJANZ, 5 mg Filmtabletten 56 Stück, N2, PZN: 07211533; AVP: 987,71 € 182 Stück, N3, PZN: 13577882; AVP: 3.134,61 €	985,94 € (1,77 € ^b) 3.132,84 € (1,77 € ^b)

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
Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie		
MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab)	Tablette	
	<i>Lantarel, 2,5 mg Tabletten</i> 10 Stück, N1, PZN 04781750; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 13,11 €	11,34 € (1,77 € ^b)
	<i>MTX HEXAL 2,5 mg Tabletten</i> 30 Stück, N3, PZN 04939116; Festbetrag (Stufe I): 17,97 €; AVP: 17,14 €	16,20 € (1,77 € ^b)
	<i>MTX HEXAL 5 mg Tabletten</i> 10 Stück, N1, PZN 04946599; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 15,39 €	13,62 € (1,77 € ^b)
	30 Stück, N3, PZN 04946607; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 25,78 €	24,01 € (1,77 € ^b)
	<i>Lantarel, 7,5 mg Tabletten</i> 10 Stück, N1, PZN 04246979; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 17,77 €	16,00 € (1,77 € ^b)
	30 Stück, N3, PZN 04246985; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 33,47 €	31,70 € (1,77 € ^b)
	<i>Lantarel, 10 mg Tabletten</i> 10 Stück, N1, PZN 04246991; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 20,29 €	18,52 € (1,77 € ^b)
	30 Stück, N3, PZN 04348728; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 41,35 €	39,58 € (1,77 € ^b)
	<i>MTX HEXAL 15 mg Tabletten</i> 10 Stück, N1, PZN 04946642 Festbetrag (Stufe I) = AVP: 25,36 €	23,59 € (1,77 € ^b)
	30 Stück, N3, PZN 04946659; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 57,51 €	55,74 € (1,77 € ^b)
	Subkutane Injektion^c	
	<i>Lantarel, 7,5 mg Fertigspritze</i> 12 Stück, N3, PZN 09221398; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 153,71 €	140,65 € (1,77 € ^a ; 11,29 € ^c)
	<i>Lantarel, 10 mg Fertigspritze</i> 12 Stück, N3, PZN 09221412; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 181,11 €	165,89 € (1,77 € ^a ; 13,45 € ^c)
	<i>METEX FS 12,5 mg (50mg/ml) Fertigspritze</i> 12 Stück, N3, PZN 07567566; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 205,93 €	188,75 € (1,77 € ^a ; 15,41 € ^c)
	<i>Lantarel, 15 mg Fertigspritze</i> 12 Stück, N3, PZN 09221441; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 228,87 €	209,87 € (1,77 € ^a ; 17,23 € ^c)
	<i>METEX FS 17,5 mg (50mg/ml) Fertigspritze</i>	

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
	12 Stück, N3, PZN 07567626; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 250,36 € <i>Lantarel, 20 mg Fertigspritze</i>	229,66 € (1,77 € ^a ; 18,93 € ^c)
	12 Stück, N3, PZN 09221518; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 270,70 € <i>METEX FS 22,5 mg (50mg/ml) Fertigspritze</i>	248,39 € (1,77 € ^a ; 20,54 € ^c)
	12 Stück, N3, PZN 07567810; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 290,05 € <i>Lantarel, 25 mg Fertigspritze</i>	266,21 € (1,77 € ^a ; 22,07 € ^c)
	12 Stück, N3, PZN 09221607; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 308,58 €	283,28 € (1,77 € ^a ; 23,53 € ^c)
	<i>METEX PEN 7,5 mg (50mg/ml) Fertipen</i> 12 Stück, N3, PZN 09668076; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 153,71 €	140,65 € (1,77 € ^a ; 11,29 € ^c)
	<i>METEX PEN 10 mg (50mg/ml) Fertipen</i> 12 Stück, N3, PZN 09668113; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 181,11 €	165,89 € (1,77 € ^a ; 13,45 € ^c)
	<i>METEX PEN 12,5 mg (50mg/ml) Fertipen</i> 12 Stück, N3, PZN 09668231; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 205,93 €	188,75 € (1,77 € ^a ; 15,41 € ^c)
	<i>METEX PEN 15 mg (50mg/ml) Fertipen</i> 12 Stück, N3, PZN 09668277; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 228,87 €	209,87 € (1,77 € ^a ; 17,23 € ^c)
	<i>METEX PEN 17,5 mg (50mg/ml) Fertipen</i> 12 Stück, N3, PZN 09668320; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 250,36 €	229,66 € (1,77 € ^a ; 18,93 € ^c)
	<i>METEX PEN 20 mg (50mg/ml) Fertipen</i> 12 Stück, N3, PZN 09668372; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 270,70 €	248,39 € (1,77 € ^a ; 20,54 € ^c)
	<i>METEX PEN 22,5 mg (50mg/ml) Fertipen</i> 12 Stück, N3, PZN 09668426; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 290,05 €	266,21 € (1,77 € ^a ; 22,07 € ^c)
	<i>METEX PEN 25 mg (50mg/ml) Fertipen</i> 12 Stück, N3, PZN 09668461; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 308,58 €	283,28 € (1,77 € ^a ; 23,53 € ^c)
	<i>METEX PEN 27,5 mg (50mg/ml) Fertipen</i> 12 Stück, N3, PZN 09668509; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 326,42 €	299,71 € (1,77 € ^a ; 24,94 € ^c)
	<i>METEX PEN 30 mg (50mg/ml) Fertipen</i> 12 Stück, N3, PZN 09668544; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 343,62 €	315,55 € (1,77 € ^a ; 26,31 € ^c)

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Abatacept (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	Subkutane Injektion	
	ORENCIA, 50 mg Fertigspritze für Kinder 4 Stück, N2, PZN 15379407; AVP: 638,91 €	602,38 € (1,77 € ^a ; 34,76 € ^e)
	ORENCIA, 87,5 mg Fertigspritze für Kinder 4 Stück, N2, PZN 15379376; AVP: 1.109,82 €	1.047,22 € (1,77 € ^a ; 60,83 € ^e)
	ORENCIA, 125 mg Fertigspritze für Kinder 4 Stück, N2, PZN 09780382; AVP: 1.579,11 €	1.490,43 € (1,77 € ^a ; 86,91 € ^e)
	3×4 Stück, N3, PZN 09780399; AVP: 4.622,58 €	4.360,09 € (1,77 € ^a ; 260,72 € ^e)
	Intravenöse Infusion (ab 6 Jahren)	
Adalimumab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	ORENCIA, 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2 Stück, N1, PZN 00896657; AVP: 1.173,79 €	1.107,64 € (1,77 € ^a ; 64,38 € ^e)
	3 Stück, N2, PZN 00896663; AVP: 1.748,23 €	1.649,89 € (1,77 € ^a ; 96,57 € ^e)
	Subkutane Injektion	
	HUMIRA, 20 mg/0,2 ml Fertigspritze 2 Stück, N1, PZN 13902709; AVP: 521,61 €	491,57 € (1,77 € ^a ; 28,27 € ^e)
	AMGEVITA, 20 mg/0,4 ml Fertigspritze 1 Stück, PZN 14269013; AVP: 255,95 €	240,62 € (1,77 € ^a ; 13,56 € ^e)
	HYRIMOZ, 20 mg/0,4 ml Fertigspritze 2 Stück, N1, PZN 16357879; AVP: 511,72 €	482,23 € (1,77 € ^a ; 27,72 € ^e)
	HUMIRA 40 mg/0,4 ml Fertigpen ^e 2 Stück, N1, PZN 11515262; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^c)
	6 Stück, N3, PZN 11515279; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.858,93 €	2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^c)
	HUMIRA 40 mg/0,4 ml Fertigspritze ^e 2 Stück, N1, PZN 11515233; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^c)
	6 Stück, N3, PZN 11515256; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.858,93 €	2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^c)
	HULIO 40 mg/0,8 ml Durchstechflasche 2 Stück, N1, PZN 14338754; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^c)
	IDACIO 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen 1 Stück, N1, PZN 15396251; Festbetrag (Stufe II): 690,75 €; AVP: 483,32 €	688,98 € (1,77 € ^b)

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
Etanercept (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	Subkutane Injektion	
	<i>ENBREL 10 mg für Kinder und Jugendliche Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i> 4 Stück, N1, PZN 09221984; AVP: 206,80 €	194,19 € (1,77 € ^a ; 10,84 € ^c)
	<i>ENBREL 25 mg Pulver und Lösungsmittel in gefüllten Spritzen zur Herstellung einer Injektionslösung</i> 4 Stück; N1, PZN 01189991; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 690,75 €	635,22 € (1,77 € ^a ; 53,76 € ^c)
	8 Stück; N2, PZN 03753289; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^c)
	24 Stück; N3, PZN 03753295; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.858,93 €	2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^c)
	<i>ENBREL 25 mg Fertigspritze^f</i> 4 Stück, N1, PZN 04537317; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 690,75 €	635,22 € (1,77 € ^a ; 53,76 € ^c)
	8 Stück, N2, PZN 06152685; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^c)
	24 Stück, N3, PZN 04780302; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.858,93 €	2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^c)
	<i>ENBREL 50 mg Fertigspritze^f</i> 4 Stück, N2, PZN 04492419; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^c)
	12 Stück, N3, PZN 04492425; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.858,93 €	2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^c)
	<i>ENBREL 25 mg Fertigpen</i> 4 Stück, N1; PZN 12521709; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 690,75 €	635,22 € (1,77 € ^a ; 53,76 € ^c)
	8 Stück, N2; PZN 12521721; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^c)
	24 Stück, N3; PZN 12521738; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.858,93 €	2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^c)
	<i>ENBREL 50 mg Fertigpen^f</i> 4 Stück, N2, PZN 09008233; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^c)
	12 Stück, N3, PZN 09008256; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.858,93 €	2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^c)

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
Golimumab (Kombinations- therapie mit MTX)	Subkutane Injektion	
	<i>SIMPONI 50 mg Fertigspritze</i> 1 Stück, N1, PZN 03297727; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € 3×1 Stück, N2, PZN 03297733; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €	910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^e) 2.396,00 € (1,77 € ^a ; 207,91 € ^e)
	<i>SIMPONI 45 mg/0,45 ml vorgefüllter Injektor</i> 1 Stück, N1, PZN 15405286; 1.845,64 € <i>SIMPONI 50 mg vorgefüllter Injektor</i> 1 Stück, N1, PZN 03297816; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € 3×1 Stück, N2, PZN 03297905; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €	1.741,74 € (1,77 € ^a ; 102,13 € ^e) 910,63 € (1,77 € ^a ; 102,13 € ^e) 2.396,00 € (1,77 € ^a ; 207,91 € ^e)
	Subkutane Injektion (Fertigspritze ab 1 Jahr)	
	<i>ROACTEMRA 162 mg Fertigspritze</i> 4 Stück, N2, PZN 02597692; AVP: 1.873,42 € 12 Stück, N3, PZN 10056757; AVP: 5.505,50 €	1.767,94 € (1,77 € ^a ; 103,71 € ^e) 5.192,59 € (1,77 € ^a ; 311,14 € ^e)
	Subkutane Injektion (Fertigpen ab 12 Jahren)	
Tocilizumab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	<i>ROACTEMRA 162 mg Fertigpen</i> 4 Stück, N2, PZN 02597686; AVP: 1.873,42 € 12 Stück, N3, PZN 10056740; AVP: 5.505,50 €	1.767,94 € (1,77 € ^a ; 103,71 € ^e) 5.192,59 € (1,77 € ^a ; 311,14 € ^e)
	Intravenöse Infusion	
	<i>ROACTEMRA 20 mg/ml 80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i> 1 Stück, N1, PZN 07286896; AVP: 263,25 € 4 Stück, N2, PZN 07286962; AVP: 1.019,90 €	247,52 € (1,77 € ^a ; 13,96 € ^e) 962,27 € (1,77 € ^a ; 55,86 € ^e)
	<i>ROACTEMRA 20 mg/ml 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i> 1 Stück, N1, PZN 07286815; AVP: 641,59 € 4 Stück, N2, PZN 07286821; AVP: 2.502,51 €	604,91 € (1,77 € ^a ; 34,91 € ^e) 2.361,10 € (1,77 € ^a ; 139,64 € ^e)
	<i>ROACTEMRA 20 mg/ml 400 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i> 1 Stück, N1, PZN 07286790; AVP: 1.272,12 € 4 Stück, N2, PZN 07286809; AVP: 4.947,65 €	1.200,53 € (1,77 € ^a ; 69,82 € ^e) 4.666,60 € (1,77 € ^a ; 279,28 € ^e)

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
a: Die Lösung zum Einnehmen wird voraussichtlich im Jahr 2022 in Deutschland in Verkehr gebracht. b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt, aktuell 1,77 € pro Packung) c: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerrabatt, aktuell 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) d: Für die subkutane oder intramuskuläre Injektion von MTX ist je Wirkstärke das wirtschaftlichste Produkt in der wirtschaftlichsten Packungsgröße dargestellt. Erweisen sich mehrere Produkte als gleichermaßen wirtschaftlich, ist beispielhaft ein Produkt angegeben. e: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt, aktuell 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel) f: Für Adalimumab 40 mg in der Darreichungsform Fertigen oder Fertigspritze ist jeweils das wirtschaftlichste Produkt angegeben. g: Für Etanercept 25 mg in der Darreichungsform Fertigspritze und 50 mg in der Darreichungsform Fertigen oder Fertigspritze ist jeweils das wirtschaftlichste Produkt angegeben. AVP: Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: Lauer-Taxe (Preisstand 01.08.2021, Online-Version)		

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

Da die Verbräuche und somit auch die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien identisch für die Monotherapien und die Kombinations-therapien mit MTX sind, werden die Kosten jeweils nur für jedes einzelne Medikament dargestellt. Die in Tabelle 3-22 dargestellten Wirkstärken und Packungen werden dazu herangezogen, um die günstigsten Jahrestherapiekosten für das jeweilige Arzneimittel zu berechnen.

Die Angaben in Tabelle 3-22 stellen die Apothekenabgabepreise zu therapie- und patientengerechten Packungsgrößen dar. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Sofern Festbeträge vorhanden waren, wurden diese verwendet.

Zur Ermittlung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte entsprechend den Angaben in der Lauer-Taxe vom Apothekenabgabepreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel)

- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 3b SGB V (aktuell 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)

Auf Basis des Apothekenabgabepreises berechnen sich die GKV-Kosten aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den fixen Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 1,77 € pro Packung und ggf. reduziert um den Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 7 % bzw. um den Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von aktuell 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU).

Zu bewertendes Arzneimittel

Tofacitinib

Die Fachinformation von Tofacitinib (1, 2) sieht je nach Körpergewicht die Gabe von 3,2 mg (10 kg bis < 20 kg), 4 mg (20 kg bis < 40 kg) jeweils 2-mal täglich als Lösung zum Einnehmen oder 5 mg ($\geq$ 40 kg) 2-mal täglich oral als Filmtablette oder Lösung zum Einnehmen vor. Daher muss für beide Darreichungsformen jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße ermittelt werden.

Tofacitinib wird in der Darreichungsform als **Filmtablette** mit der Wirkstärke 5 mg pro Tablette in den Packungsgrößen 56 und 182 Tabletten angeboten. Tabletten mit höheren Wirkstärken sind für die relevante Patientenpopulation nicht geeignet. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung XELJANZ mit 56 Filmtabletten à 5 mg

987,71 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 985,94 €

Preis pro Filmtablette à 5 mg: $985,94 \text{ €} / 56 = \underline{17,61 \text{ €}}$

Packung XELJANZ mit 182 Filmtabletten à 5 mg

3.134,61 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 3.132,84 €

Preis pro Filmtablette à 5 mg: $3.132,84 \text{ €} / 182 = \underline{17,21 \text{ €}}$

Die Packungsgröße zu 182 Stück (17,21 € pro Einnahme) erweist sich als die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die Einnahme von 5 mg als Filmtablette wird somit ein Preis von 17,21 € pro Filmtablette als Berechnungsgrundlage angesetzt.

Tofacitinib wird in der Darreichungsform als Lösung zum Einnehmen mit der Wirkstoffkonzentration 1 mg/ml in der Packungsgröße 250 ml (Flasche mit 240 ml Inhalt) angeboten werden. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung XELJANZ Lösung zum Einnehmen, Packungsgröße 250 ml (Flasche mit 240 ml Inhalt, 1 mg/ml Tofacitinib)

712,77 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 711,00 €

Preis pro 1 ml: 2,96 €

Für die Einnahme von 5 mg als Lösung zum Einnehmen wird somit ein Preis von 14,81 € als Berechnungsgrundlage angesetzt, für die Einnahme von 4 ml bzw. 3,2 ml entsprechend 11,85 € bzw. 9,48 €.

Die Verabreichung der Dosierungen 3,2 ml und 4 ml 2-mal täglich ist nur in der Darreichungsform Lösung zum Einnehmen möglich. Für die Verabreichung von 5 mg 2-mal täglich ist die Lösung zum Einnehmen die wirtschaftlichere Darreichungsform.

Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie

MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab)

Gemäß den Fachinformationen wird MTX in der empfohlenen Dosis von 10-15 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich als Tablette (3) oder als subkutane oder intramuskuläre Injektion (4) verabreicht. Eine höhere Dosierung in Ausnahmefällen bei therapierefraktären Fällen wird bei der Berechnung der Jahresdosis nicht berücksichtigt.

MTX wird in der Darreichungsform als **Tablette** mit der Wirkstärken 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg und 15 mg pro Tablette jeweils in den Packungsgrößen 10 Tabletten und 30 Tabletten angeboten. Es bestehen Festbeträge. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung LANTAREL mit 10 Filmtabletten à 2,5 mg

13,11 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 11,34 €

Preis pro Filmtablette à 2,5 mg: 11,34 €/10 = 1,13 €

Packung MTX HEXAL mit 30 Filmtabletten à 2,5 mg

17,97 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 16,20 €

Preis pro Filmtablette à 2,5 mg: 16,20 €/30 = 0,54 €

Packung MTX HEXAL mit 10 Filmtabletten à 5 mg

15,39 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 13,62 €

Preis pro Filmtablette à 5 mg: 13,62 €/10 = 1,36 €

Packung MTX HEXAL mit 30 Filmtabletten à 5 mg

25,78 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 24,01 €

Preis pro Filmtablette à 5 mg: 24,01 €/30 = 0,80 €

Packung LANTAREL mit 10 Filmtabletten à 7,5 mg

17,77 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 16,00 €

Preis pro Filmtablette à 7,5 mg: 16,00 €/10 = 1,60 €

Packung LANTAREL mit 30 Filmtabletten à 7,5 mg

33,47 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 31,70 €

Preis pro Filmtablette à 7,5 mg: 31,70 €/30 = 1,06 €

Packung LANTAREL mit 10 Filmtabletten à 10 mg

20,29 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 18,52 €

Preis pro Filmtablette à 10 mg: 18,52 €/10 = 1,85 €

Packung LANTAREL mit 30 Filmtabletten à 10 mg

41,35 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 39,58 €

Preis pro Filmtablette à 10 mg: 39,58 €/30 = 1,32 €

Packung MTX HEXAL mit 10 Filmtabletten à 15 mg

25,36 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 23,59 €

Preis pro Filmtablette à 15 mg: 23,59 €/10 = 2,36 €

Packung MTX HEXAL mit 30 Filmtabletten à 15 mg

57,51 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 55,74 €

Preis pro Filmtablette à 15 mg: 55,74 €/30 = 1,86 €

(Es wird gemäß § 130a Abs. 3b SGB V kein Herstellerrabatt berücksichtigt, da der Abgabepreis des pharmazeutischen Herstellers mehr als 30 % unter dem Festbetrag liegt.)

Da die zu verabreichende MTX-Dosis von der Körperoberfläche abhängig ist, muss die wirtschaftlichste Packungsgröße für alle Wirkstärken ermittelt werden. Dies ist, bezogen auf den Einzelpreis einer Tablette, jeweils die größte Packung.

Die Darreichungsform als **Fertigspritze** oder **Fertigpen** ist in den Wirkstärken 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg und 25 mg verfügbar, Fertigpens außerdem in den Wirkstärken 27,5 mg und 30 mg. Die verfügbaren Packungsgrößen reichen jeweils von 1 Stück bis 12 Stück und variieren je nach Hersteller. Es bestehen Festbeträge. Die Kosten pro Fertigspritze bzw. Fertigpen sind in jedem Fall höher als die Kosten pro Tablette in der entsprechenden Wirkstärke.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie von Tofacitinib ist in Teilpopulation 1 (bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA) ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit, und in Teilpopulation 2 (bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA) ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vorthherapie (siehe Abschnitt 3.1).

In der Tabelle 3-22 sind entsprechend neben dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib die zweckmäßigen Vergleichstherapien Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab sowie deren möglicher Kombinationspartner MTX aufgeführt.

Abatacept

Die Verabreichung von Abatacept kann als Fertigspritze subkutan oder für Kinder ab 6 Jahren alternativ als intravenöse Infusion erfolgen. Daher werden im Folgenden beide Darreichungsformen betrachtet.

Abatacept wird in der Darreichungsform als **Fertigspritze** gemäß der Fachinformationen (5) subkutan in einer körpergewichtsabhängigen Dosierung (10 kg bis < 25 kg: 50 mg; 25 kg bis < 50 kg: 87,5 mg; ≥ 50 kg: 125 mg) einmal wöchentlich verabreicht.

Als Fertigspritze wird Abatacept mit der Wirkstärken 50 mg und 87,5 mg in der Packungsgröße 4 Stück und in der Wirkstärke 125 mg in den Packungsgrößen 4 Stück und 12 Stück angeboten. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung ORENCIA mit 4 Fertigspritzen für Kinder à 50 mg

638,91 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 34,76 € (Herstellerrabatt) = 602,38 €

Preis pro Fertigspritze à 50 mg: 602,38 €/4 = 150,60 €

Packung ORENCIA mit 4 Fertigspritzen für Kinder à 87,5 mg

1.109,82 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 60,83 € (Herstellerrabatt) = 1.047,22 €

Preis pro Fertigspritze à 87,5 mg: 1.047,22 €/4 = 261,81 €

Packung ORENCIA mit 4 Fertigspritzen à 125 mg

1.579,11 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 86,91 € (Herstellerrabatt) = 1.490,43 €

Preis pro Fertigspritze à 125 mg: 1.490,43 €/4 = 372,61 €

Packung ORENCIA mit 12 Fertigspritzen à 125 mg

4.622,58 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 260,72 € (Herstellerrabatt) = 4.360,09 €

Preis pro Fertigspritze à 125 mg: 4.360,09 €/12 = 363,34 €

Die zu verabreichende Dosis ist vom Körpergewicht abhängig. In jeder der Körpergewichtskategorien ist somit für die entsprechende Wirkstärke die wirtschaftlichste Packung zu ermitteln. In den Wirkstärken 50 mg und 87,5 mg ist jeweils die Packung mit 4 Fertigspritzen für Kinder die wirtschaftlichste Packungsgröße, in der Wirkstärke 125 mg die Packung mit 12 Fertigspritzen.

In der Darreichungsform als **intravenöse Infusion** ist Abatacept für Kinder ab 6 Jahren zugelassen. Abatacept wird gemäß Fachinformation (6) nach der erstmaligen Anwendung von Abatacept 2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion und danach alle 4 Wochen in einer körperlsgewichtsabhängigen Dosierung (< 75 kg: 10 mg/kg; ≥ 75 kg bis ≤ 100 kg: 750 mg; > 100 kg: 1.000 mg) verabreicht.

Abatacept wird in der Darreichungsform 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in den Packungsgrößen 2 Stück und 3 Stück angeboten. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung ORENCIA mit 2 × 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1.173,79 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 64,38 € (Herstellerrabatt) = 1.107,64 €

Preis pro 250 mg Pulver: 1.107,64 €/2 = 553,82 €

Packung ORENCIA mit 3 × 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1.748,23 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 96,57 € (Herstellerrabatt) = 1.649,89 €

Preis pro 250 mg Pulver: 1.649,89 €/3 = 549,96 €

Die Packung mit 3 × 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erweist sich als die wirtschaftlichste Packungsgröße.

Adalimumab

Gemäß den Fachinformationen (7, 8) erfolgt die Verabreichung von Adalimumab in einer körperlsgewichtsabhängigen Dosierung (20 mg bei 10 bis < 30 kg, 40 mg ab 30 kg) als subkutane Injektion jede zweite Woche. Für die subkutane Verabreichung steht Adalimumab in der Wirkstärke 20 mg als Darreichungsform Fertigspritze und in der Wirkstärke 40 mg als Fertigpen, Fertigspritze oder Injektionslösung zur Verfügung. Daher werden im Folgenden alle Darreichungsformen betrachtet.

In der **Wirkstärke 20 mg** werden Fertigspritzen mit 0,2 ml Injektionsvolumen in der Packungsgröße 2 Stück oder Fertigspritzen mit 0,4 ml Injektionsvolumen in den Packungsgrößen 1 Stück und 2 Stück von unterschiedlichen Herstellern angeboten. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung HUMIRA mit 2 Fertigspritzen à 20 mg/0,2 ml

521,61 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 28,27 € (Herstellerrabatt) = 491,57 €

Preis pro Fertigspritze à 20 mg: 491,57 €/2 = 245,79 €

Packung AMGEVITA mit 1 Fertigspritze à 20 mg/0,4 ml

255,95 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 13,56 € (Herstellerrabatt) = 240,62 €

Packung HYRIMOZ mit 2 Fertigspritzen à 20 mg/0,4 ml

511,72 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 27,72 € (Herstellerrabatt) = 482,23 €

Preis pro Fertigspritze à 20 mg: 482,23 €/2 = 241,12 €

Die Packung AMGEVITA mit 1 Fertigspritze à 20 mg/0,4 ml (240,62 € pro Fertigspritze) erweist sich als die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die Verabreichung von 20 mg wird somit ein Preis von 240,62 € pro Fertigspritze als Berechnungsgrundlage angesetzt.

In der **Wirkstärke 40 mg** werden Fertipens und Fertigspritzen jeweils in den Packungsgrößen 2 Stück oder 6 Stück sowie Injektionslösungen in den Packungsgrößen 1 Stück oder 2 Stück von unterschiedlichen Herstellern angeboten. Für Fertigspritzen, Fertipens und Injektionslösungen in der Wirkstärke 40 mg bestehen Festbeträge. Die wirtschaftlichste Packung ergibt sich daher bei Anwendung des höchsten Herstellerrabattes. Die Kosten für Fertigspritzen und Fertipens des gleichen Herstellers sind bei gleicher Packungsgröße identisch, sodass nachfolgend nicht zwischen Fertigspritzen und Fertipens differenziert wird. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung HUMIRA mit 2 Fertigspritzen/ Fertipens à 40 mg

989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 77,41 € (Herstellerrabatt) = 910,63 €

Preis pro Fertigspritze/ Fertigpen à 40 mg: 910,63 €/2 = 455,32 €

Packung HUMIRA mit 6 Fertigspritzen/ Fertipens à 40 mg

2.858,93 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 228,57 € (Herstellerrabatt) = 2.628,59 €

Preis pro Fertigspritze/ Fertigpen à 40 mg: 2.628,59 €/6 = 438,10 €

Packung HULIO mit 2 Injektionslösungen à 40 mg

989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 77,41 € (Herstellerrabatt) = 910,63 €

Preis pro Injektionslösung à 40 mg: $910,63 \text{ €} / 2 = \underline{455,32 \text{ €}}$

Packung IDACIO mit 1 Injektionslösung à 40 mg

$690,75 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} = \underline{688,98 \text{ €}}$ (Es wird kein Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V berücksichtigt, da der Abgabepreis des pharmazeutischen Herstellers mehr als 30 % unter dem Festbetrag liegt.)

Die Packung HUMIRA mit 6 Fertigspritzen/ Fertigpens à 40 mg (438,10 € pro Fertigspritze/ Fertigpen) erweist sich als die wirtschaftlichste Packung. Für die Verabreichung von 40 mg wird somit ein Preis von 438,10 € pro Fertigspritze/ Fertigpen als Berechnungsgrundlage angesetzt.

Etanercept

Etanercept wird gemäß den Fachinformationen (9-12) in den empfohlenen Dosierungen 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) als eine 2-mal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von 3 bis 4 Tagen zwischen den einzelnen Injektionen oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) verabreicht. Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 62,5 kg sollte unter Verwendung der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ oder der Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ die genaue Dosis auf mg/kg-Basis festgelegt werden. Patienten, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

Für **Dosierungen unter 25 mg** wird die Darreichungsform Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit der Wirkstärke 10 mg in der Packungsgröße 4 Stück angeboten. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung ENBREL mit 4 Durchstechflaschen à 10 mg

$206,80 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 10,84 \text{ € (Herstellerrabatt)} = 194,19 \text{ €}$

Preis pro Durchstechflasche à 10 mg: $194,19 \text{ €} / 4 = \underline{48,55 \text{ €}}$

Für die Verabreichung von Dosierungen unter 25 mg wird somit ein Preis von 48,55 € pro Injektionslösung mit 10 mg Wirkstoff als Berechnungsgrundlage angesetzt.

In der **Wirkstärke 25 mg** werden Fertigpens, Fertigspritzen und Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung jeweils in den Packungsgrößen 4 Stück, 8 Stück oder 24 Stück angeboten. In der Wirkstärke 50 mg stehen Fertigpens und Fertigspritzen jeweils in den Packungsgrößen 4 Stück oder 12 Stück zur Verfügung. In den Wirkstärken 25 mg und 50 mg bestehen für Fertigspritzen, Fertigpens bzw. Injektionslösungen Festbeträge. Die wirtschaftlichste Packung ergibt sich daher bei Anwendung des höchsten Herstellerrabattes. Die Kosten für Fertigspritzen, Fertigpens und Injektionslösungen des gleichen Herstellers sind bei gleicher Packungsgröße und Wirkstärke identisch, sodass nachfolgend nicht zwischen

Fertigspritzen, Fertigpens und Injektionslösungen differenziert wird. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung ENBREL mit 4 Fertigspritzen/ Fertigpens/ Injektionslösungen à 25 mg

690,75 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 53,76 € (Herstellerrabatt) = 635,22 €

Preis pro Fertigspritze/ Fertigpen/ Injektionslösung à 25 mg: 635,22 €/4 = 158,81 €

Packung ENBREL mit 8 Fertigspritzen/ Fertigpens/ Injektionslösungen à 25 mg

989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 77,41 € (Herstellerrabatt) = 910,63 €

Preis pro Fertigspritze/ Fertigpen/ Injektionslösung à 25 mg: 910,63 €/8 = 113,83 €

Packung ENBREL mit 24 Fertigspritzen/ Fertigpens/ Injektionslösungen à 25 mg

2.858,93 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 228,57 € (Herstellerrabatt) = 2.628,59 €

Preis pro Fertigspritze/ Fertigpen/ Injektionslösung à 25 mg: 2.628,59 €/24 = 109,52 €

Packung ENBREL mit 4 Fertigspritzen/ Fertigpens à 50 mg

989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 77,41 € (Herstellerrabatt) = 910,63 €

Preis pro Fertigspritze/ Fertigpen à 50 mg: 910,63 €/4 = 227,66 €

Packung ENBREL mit 12 Fertigspritzen/ Fertigpens à 50 mg

2.858,93 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 228,57 € (Herstellerrabatt) = 2.628,59 €

Preis pro Fertigspritze/ Fertigpen à 50 mg: 2.628,59 €/12 = 219,05 €

In der Wirkstärke 25 mg erweist sich die Packung mit 24 Fertigspritzen/ Fertigpens/ Injektionslösungen à 25 mg (109,52 € pro Fertigspritze/ Fertigpen/ Injektionslösung) als die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die Verabreichung von 25 mg wird somit ein Preis von 109,52 € pro Fertigspritze/ Fertigpen/ Injektionslösung als Berechnungsgrundlage angesetzt.

In der **Wirkstärke 50 mg** ist die Packung mit 12 Fertigspritzen/ Fertigpens à 50 mg (219,05 € pro Fertigspritze/ Fertigpen) die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die Verabreichung von 50 mg wird somit ein Preis von 219,05 € pro Fertigspritze/ Fertigpen als Berechnungsgrundlage angesetzt.

Golimumab

Die Verabreichung von Golimumab erfolgt gemäß den Fachinformationen (13, 14) in den empfohlenen Dosierungen 30 mg/m² Körperoberfläche bis zur maximalen Einzeldosis von

40 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg und 50 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg als subkutane Injektion einmal im Monat.

Für alle **Wirkstärken unter 50 mg** wird Golimumab als 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor mit der Packungsgröße 1 Stück angeboten. Mit jedem vorgefüllten Injektor können 0,1 ml bis 0,45 ml (entsprechend 10 mg bis 45 mg Golimumab) in Schritten von 0,05 ml verabreicht werden. Es ergeben sich für eine Packung SIMPONI 45 mg/0,45 ml vorgefüllter Injektor folgende Kosten für die GKV:

$$1.845,64 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 102,13 \text{ € (Herstellerrabatt)} = \underline{1.741,74 \text{ €}}$$

Für die subkutane Verabreichung der **Wirkstärke 50 mg** steht Golimumab in den Darreichungsformen Fertigspritze und vorgefüllter Injektor zur Verfügung, jeweils in den Packungsgrößen 1 Stück und 3 Stück. Es gelten jeweils Festbeträge. Die Kosten für Fertigspritzen und Injektoren in der gleichen Packungsgröße sind identisch, sodass nachfolgend nicht zwischen Fertigspritzen und Injektoren differenziert wird. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung SIMPONI mit 1 Fertigspritze/ Injektor à 50 mg

$$989,81 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 77,41 \text{ € (Herstellerrabatt)} = \underline{910,63 \text{ €}}$$

Packung SIMPONI mit 3 Fertigspritzen/ Injektoren à 50 mg

$$2.605,68 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 207,91 \text{ € (Herstellerrabatt)} = 2.396,00 \text{ €}$$

$$\text{Preis pro Fertigspritze/ Injektor à 50 mg: } 2.396,00 \text{ €} / 3 = \underline{798,67 \text{ €}}$$

Die Packungen SIMPONI mit 3 Fertigspritzen/ Injektoren à 50 mg (798,67 € pro Fertigspritze/ Injektor) erweist sich als die wirtschaftlichste Packung. Für die Verabreichung von 50 mg wird somit ein Preis von 798,67 € pro Fertigspritze/ Injektor als Berechnungsgrundlage angesetzt.

Tocilizumab

Die subkutane Verabreichung von Tocilizumab erfolgt in der empfohlenen Dosis von 162 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg alle 3 Wochen und bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg alle 2 Wochen mittels Fertigspritze (16) oder bei Patienten ab 12 Jahren alternativ als Fertigpen (15). Außerdem kann Tocilizumab intravenös verabreicht werden (17). Dann erfolgt die Verabreichung in einer körperlsgewichtsabhängigen Dosierung (10 mg/kg bei < 30 kg, 8 mg/kg ab 30 kg) alle 4 Wochen. Im Folgenden werden beide Darreichungsformen betrachtet.

Als **Fertigspritze** wird Tocilizumab mit der Wirkstärke 162 mg in den Packungsgrößen 4 Stück und 12 Stück angeboten. Als **Fertigpen** (ab 12 Jahren) steht Tocilizumab mit der Wirkstärke 162 mg in den Packungsgrößen 4 Stück und 12 Stück zur Verfügung. Die Kosten für Fertigspritze und Fertigpen in der gleichen Packungsgröße sind identisch, sodass nachfolgend nicht zwischen Fertigspritze und Fertigpen differenziert wird. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung ROACTEMRA mit 4 Fertigspritzen/ Fertigpens à 162 mg

1.873,42 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 103,71 € (Herstellerrabatt) = 1.767,94 €

Preis pro Fertigspritze/ Fertigpen à 162 mg: 1.767,94 €/4 = 441,99 €

Packung ROACTEMRA mit 12 Fertigspritzen/ Fertigpens à 162 mg

5.505,50 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 311,14 € (Herstellerrabatt) = 5.192,59 €

Preis pro Fertigspritze/ Fertigpen à 162 mg: 5.192,59 €/12 = 432,72 €

Die Packung ROACTEMRA mit 12 Fertigspritzen/ Fertigpens à 162 mg (432,72 € pro Fertigspritze/ Fertigpen) erweist sich als die wirtschaftlichste Packung. Für die Verabreichung von 162 mg wird somit ein Preis von 432,72 € pro Fertigspritze/ Fertigpen als Berechnungsgrundlage angesetzt.

Für die **intravenöse Verabreichung** wird Tocilizumab als 20-mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Durchstechflaschen mit 80 mg, 200 mg oder 400 mg Tofacitinib jeweils in den Packungsgrößen 1 Stück und 4 Stück angeboten.

Da die zu verabreichende Tocilizumab-Dosis vom Körpergewicht abhängig ist, muss die wirtschaftlichste Wirkstärke oder Kombination von Wirkstärken für jede Dosierung ermittelt werden. Bezogen auf den Einzelpreis einer Durchstechflasche ist die größte Packung für alle Wirkstärken jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße.

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 3-23 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 3-23: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1× vor Beginn der Therapie	1
		Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung)	1× monatlich (1× nach der Therapie)	12 (1)
		Untersuchung auf Tuberkulose (vor und während der Behandlung)	(1× vor Beginn der Therapie) 1× monatlich	(1) 12
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	1× pro Jahr	1
Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie				
MTX (als Kombinations-partner von Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Messung des MTX-Serumspiegels	1× monatlich	12
		Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung	1× monatlich	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abatacept (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1× vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	1× pro Jahr	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
		Nur bei intravenöser Infusion (ab 6 Jahren):		
		Herstellung einer parenteralen Lösung	1× pro Behandlung	Erstes Behandlungsjahr: 14 Folgejahre: 13
		Intravenöse Infusion, Dauer 30 min	1× pro Behandlung	Erstes Behandlungsjahr: 14 Folgejahre: 13
Adalimumab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1× vor Beginn der Therapie	1
		Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose (während und bis zu 4 Monate nach der Therapie)	(1× vor Beginn der Therapie) 1× monatlich (1× monatlich über 4 Monate nach der Therapie)	(1) 12 (4)
		Hautuntersuchungen (vor Beginn und während der Therapie)	(1× vor Beginn der Therapie) 1× pro Jahr	(1) 1
Etanercept (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1× vor Beginn der Therapie	1
		Untersuchung auf Infektionen (vor, während und nach der Therapie)	(1× vor Beginn der Therapie) 1× monatlich (1× nach der Therapie)	(1) 12 (1)
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	1× pro Jahr	1
Golimumab (Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1× vor Beginn der Therapie	1
		Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose (während und bis zu 5 Monate nach der Therapie)	(1× vor Beginn der Therapie) 1× monatlich (1× monatlich über 5 Monate nach der Therapie)	(1) 12 (5)

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
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	1× pro Jahr	1
Tocilizumab (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Nur bei intravenöser Infusion:		
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1× pro Behandlung	13
		Intravenöse Infusion, Dauer 1 h	1× pro Behandlung	13
bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Tofacitinib und denen der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Aufwendungen für die Applikation des Arzneimittels, für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen) sowie ärztliche Honorarleistungen fallen nicht darunter und werden entsprechend nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden die Kosten für die Tuberkulose-Untersuchung vor Beginn der Therapie nicht berücksichtigt, da sie sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei allen zweckmäßigen Vergleichstherapien anfallen.

Da sich die Häufigkeiten der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen nicht zwischen den Monotherapien und den Kombinationstherapien mit MTX unterscheiden, werden im Folgenden die Maßnahmen nur für jede einzelne Therapie dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tofacitinib

Gemäß der Fachinformation (1, 2) sollten Patienten vor Beginn einer Therapie mit Tofacitinib auf eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion untersucht werden.

Die laut Fachinformation empfohlene Testung auf eine aktive oder latente Tuberkulose-Infektion vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten bei allen Therapien anfallen. Auch während der Behandlung sollten Patienten bei einer Therapie mit Tofacitinib im Hinblick auf Tuberkulose überwacht werden. Dementsprechend werden zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert.

Des Weiteren müssen Patienten bei einer Therapie mit Tofacitinib im Hinblick auf Infektionen während und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Dementsprechend werden zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert.

Die weiteren empfohlenen Maßnahmen, wie die Überwachung der Lymphozyten, Granulozyten, des Hämoglobin-Werts und der Lipid-Parameter wurden nicht dargestellt, da diese zu den regelhaften Labor- und Honorarleistungen gehören.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs, empfohlen.

Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie

MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab)

Die bei der Therapie mit MTX entstehenden Zusatzkosten zu Behandlungsbeginn und in den ersten Monaten (komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild, Leberenzyme, Bilirubin, Serumalbumin, Hepatitis-Serologie [A, B, C], Nierenretentionsparameter [gegebenenfalls mit Kreatinin-Clearance], gegebenenfalls Tuberkulose-Ausschluss, gegebenenfalls Thorax-Röntgen und gegebenenfalls Lungenfunktionstest), werden in den weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass die Behandlung mit MTX zum Zeitpunkt der Initiation der Tofacitinib- bzw. bDMARD-Therapie in der Regel bereits läuft und die entsprechenden Behandlungen bereits abgerechnet sind.

Gemäß der Fachinformationen (3, 4) müssen bei einer Therapie mit MTX engmaschig eine Messung des MTX-Serumspiegels und eine Beobachtung der Hydratation und Urinalkalkulation erfolgen. Dementsprechend werden jeweils zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert.

Die weiteren empfohlenen Maßnahmen, wie die Erstellung eines kompletten Blutbilds mit Differenzialblutbild und Thrombozyten, die Inspektion der Mundhöhle, die Kontrolle der leberbezogenen Enzyme, die Kontrolle der Nierenfunktion sowie die Befragung bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen wurden nicht dargestellt, da diese zu den regelhaften Labor- und Honorarleistungen gehören.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie von Tofacitinib ist in Teilpopulation 1 (bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA) ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des

jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit, und in Teilpopulation 2 (bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA) ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie (siehe Abschnitt 3.1).

In der Tabelle 3-23 sind entsprechend neben dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib die zweckmäßigen Vergleichstherapien Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab sowie deren möglicher Kombinationspartner MTX aufgeführt.

Abatacept

Gemäß der Fachinformationen (5, 6) müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Abatacept auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Die laut Fachinformation empfohlene Testung auf eine aktive oder latente Tuberkulose-Infektion vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten bei allen Therapien anfallen.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit Hautkrebs-Risikofaktoren, empfohlen.

Abatacept kann subkutan als Fertigspritze oder bei Patienten ab 6 Jahren auch als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht werden. Kosten der Herstellung und Verabreichung einer Infusion fallen einmal pro Behandlung und dementsprechend 14-mal im ersten Behandlungsjahr und 13-mal in den Folgejahren an.

Adalimumab

Gemäß der Fachinformationen zu Adalimumab (7, 8) müssen die Patienten vor der Therapie auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Die laut Fachinformation empfohlene Testung auf eine aktive oder latente Tuberkulose-Infektion vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten bei allen Therapien anfallen.

Gemäß der Fachinformationen müssen Patienten im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor und während der Behandlung sowie über vier Monate nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Dementsprechend werden zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert.

Es wird empfohlen, die Patienten vor und während der Behandlung auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren zu untersuchen.

Etanercept

Gemäß der Fachinformationen (9-12) sollten Patienten vor Beginn einer Therapie mit Etanercept auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Die laut der Fachinformationen empfohlene Testung auf eine aktive oder latente Tuberkulose-Infektion vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten bei allen Therapien anfallen.

Gemäß der Fachinformationen sollten die Patienten vor, während und nach einer Behandlung mit Etanercept auf Infektionen hin untersucht werden. Dementsprechend werden zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert.

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

Golimumab

Gemäß der Fachinformationen (13, 14) sind die Patienten auf eine HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Golimumab eingeleitet wird.

Die laut der Fachinformationen vorgesehene Testung auf eine aktive oder latente Tuberkulose-Infektion vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten bei allen Therapien anfallen.

Gemäß der Fachinformationen müssen die Patienten vor, während und nach einer Behandlung mit Golimumab auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor und während der Behandlung sowie über fünf Monate nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Dementsprechend werden zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert.

Es wird zu regelmäßigen Hautuntersuchungen geraten, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Tocilizumab

Die laut der Fachinformationen (15-17) vorgesehene Testung auf eine aktive oder latente Tuberkulose-Infektion vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten bei allen Therapien anfallen.

Die weiteren empfohlenen Maßnahmen, wie die Kontrolle von Alaninaminotransferase/Aspartataminotransferase während der ersten 6 Monate der Behandlung alle 4 bis 8 Wochen und danach alle 12 Wochen, die Kontrolle der neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten zum Zeitpunkt der zweiten Anwendung und danach gemäß guter klinischer Praxis, sowie die Kontrolle der Lipidwerte 4 bis 8 Wochen nach Beginn der Behandlung wurden nicht dargestellt, da diese zu den regelhaften Labor- und Honorarleistungen gehören.

Tocilizumab kann subkutan als Fertigspritze oder Fertigpen (ab 12 Jahren) oder als intravenöse Infusion über 1 Stunde verabreicht werden. Kosten der Herstellung einer parenteralen Lösung

mit monoklonalen Antikörpern und der Verabreichung einer Infusion fallen einmal pro Behandlung und dementsprechend 14-mal pro Behandlungsjahr an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Test auf HBV-Infektion	
• Nachweis von HBsAg (EBM: 32781)	5,50
• HBc-Antikörper (EBM: 32614)	5,90
• HBs-Antikörper (EBM: 32617)	5,50
• Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ (EBM 32823)	89,50
Untersuchung auf Infektionen:	
• Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM: 32575)	4,45
• Differenzial-Blutbild (EBM: 32051)	0,40
• GOT (EBM: 32069)	0,25
• GPT (EBM: 32070)	0,25
• Gamma-GT (EBM: 32071)	0,25
einschließlich Tuberkulostest: Tuberkulintestung (EBM: 02200) ^a	1,00
Hautuntersuchungen: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 01745)	28,14
Überwachung des Serumspiegels von MTX: Quantitative Bestimmung eines Arzneimittels in einem Körpermaterial mittels trägergebundener Reagenzien und apparativer Messung (EBM: 32055)	2,05
Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung / Urinkontrolle: Orientierende Untersuchung (EBM: 32030)	0,50
Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe) ^b	54,00
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) ^c	71,00
Infusion, i. v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	7,45

Quelle: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (20)

a: Bei Tofacitinib, Adalimumab und Golimumab soll laut Fachinformation nicht nur vor Beginn der Behandlung, sondern auch zusätzlich im Verlauf der Behandlung auf Tuberkulose getestet werden. Die Testung auf eine aktive oder latente Tuberkulose-Infektion vor Beginn der Therapie fällt bei allen Therapien gleichermaßen an und wird in der Berechnung nicht berücksichtigt.

b: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung)“ Anlage 3 Teil 7 Nr. 6 (21, 22)

c: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung)“ Anlage 3 Teil 2 Nr. 8 (21, 22)

DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GT: Glutamyltransferase; HBc: Hepatitis B-Core; HBs: Hepatitis B-Surface; HBsAg: HBV-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; MTX: Methotrexat; RNA: Ribonukleinsäure

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Identifizierung der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (1, 2) und der zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen (3-17). Die Angaben zu den Kosten der jeweiligen Leistung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (20) oder der Hilfstaxe (21, 22) entnommen.

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (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 3-25: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tofacitinib (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Bei oraler Verabreichung	
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40
		Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung)	67,20
		Untersuchung auf Tuberkulose (während der Behandlung)	12,00

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
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	28,14
		Summe Zusatzkosten	213,74
Kombinationspartner zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie			
MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib, Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Bei oraler Verabreichung oder subkutaner oder intramuskulärer Injektion	
		Messung des MTX- Serumspiegels	24,60
		Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung	6,00
		Summe Zusatzkosten	30,60
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Abatacept (Monotherapie oder Kombi- nationstherapie mit MTX)	bDMARD- erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Bei subkutaner Injektion	
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	28,14
		Summe Zusatzkosten	134,54
		Bei intravenöser Infusion (ab 6 Jahren)	
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	28,14
		Herstellung einer parenteralen Lösung	Erstes Behandlungsjahr: 756,00 Folgejahre: 702,00
		Intravenöse Infusion, Dauer 30 min	Erstes Behandlungsjahr: 104,30 Folgejahre: 96,85
		Summe Zusatzkosten	Erstes Behandlungsjahr: 994,84 Folgejahre: 933,39
Adalimumab (Monotherapie oder Kombi- nationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Bei subkutaner Injektion	
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40
		Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose (während und bis zu 4 Monate nach der Therapie)	79,20

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Hautuntersuchungen (vor Beginn und während der Therapie)	28,14
		Summe Zusatzkosten	213,74
Etanercept (Monotherapie oder Kombi- nationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Bei subkutaner Injektion	
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40
		Untersuchung auf Infektionen (vor, während nach der Therapie)	67,20
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	28,14
		Summe Zusatzkosten	201,74
Golimumab (Kombinationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Bei subkutaner Injektion	
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40
		Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose (während und bis zu 5 Monate nach der Therapie)	79,20
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	28,14
		Summe Zusatzkosten	213,74
Tocilizumab (Monotherapie oder Kombi- nationstherapie mit MTX)	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Bei subkutaner Injektion	
		Keine	Keine
		Bei intravenöser Infusion	
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	923,00
		Intravenöse Infusion, Dauer 1 h	96,85
		Summe Zusatzkosten	1.019,85
bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-26: 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	Arznei-mittel-kosten 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 €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	6.920,40 – 10.813,13	213,74	keine	7.134,14 – 11.026,87
Tofacitinib + MTX	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	6.962,10 – 11.005,66	244,34	keine	7.206,44 – 11.250,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abatacept	bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	7.846,00 – 18.930,06	134,54	keine	7.980,54 – 19.064,60
Abatacept + MTX	bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	7.887,70 – 19.122,59	165,14	keine	8.052,84 – 19.287,73

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arznei-mittel-kosten 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 €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Adalimumab	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	6.280,18 – 11.434,37	213,74	keine	6.493,92 – 11.648,11
Adalimumab + MTX	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	6.321,88 – 11.626,90	244,34	keine	6.566,22 – 11.871,24
Etanercept	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	5.063,50 – 11.412,46	201,74	keine	5.265,24 – 11.614,20
Etanercept + MTX	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	5.105,20 – 11.604,99	232,34	keine	5.337,54 – 11.837,33
Golimumab + MTX	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	9.680,75 – 21.038,35	244,34	keine	9.925,09 – 21.282,69

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arznei-mittel-kosten 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 €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Tocilizumab	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	6.254,76 – 11.293,88	96,85 oder keine ^a	923,00 oder keine ^a	7.274,61 – 11.293,88
Tocilizumab + MTX	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	6.296,46 – 11.486,41	127,45 oder 30,60 ^a	923,00 oder keine ^a	7.346,91 – 11.517,01
a: Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei der Verabreichung von Tocilizumab als intravenöse Infusion als wirtschaftlichste Darreichungsform, bei der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 96,85 € pro Patient pro Jahr und Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) von 923,00 € pro Patient pro Jahr anfallen. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei der Verabreichung von Tocilizumab als subkutane Injektion als wirtschaftlichste Darreichungsform, bei der keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen oder sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) anfallen. bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis					

Die Berechnungen der in Tabelle 3-26 aufgeführten Jahrestherapiekosten sind auch in einer Excel-Tabelle dargestellt, die diesem Dossier als Referenz beigelegt ist (23). Die in Tabelle 3-22 dargestellten Wirkstärken und Packungen werden dazu herangezogen, um die günstigsten Jahrestherapiekosten für das jeweilige Arzneimittel zu berechnen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tofacitinib

Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei der Einnahme der geringsten empfohlenen Dosis von 3,2 mg 2-mal täglich bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg. Für diese Körpergewichtskategorie ist XELJANZ in der Darreichungsform Lösung zum Einnehmen anwendbar. Eine Packung XELJANZ mit 240 ml oraler Lösung in einer 250-ml-Flasche kostet 711,00 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Aus der Untergrenze des Jahresverbrauchs von 2.336 mg ergeben sich Arzneimittelkosten von 6.920,40 € pro Patient pro Jahr. Die Kosten sind

Milliliter-genau berechnet. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 213,74 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt minimale Jahrestherapiekosten von **7.134,14 €**.

Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei Anwendung der höchsten empfohlenen Dosis von 5 mg 2-mal täglich bei einem Körpergewicht ≥ 40 kg. Für diese Körpergewichtskategorie ist XELJANZ in den Darreichungsformen Lösung zum Einnehmen oder Filmtablette anwendbar. Die wirtschaftlichste Darreichungsform und Packungsgröße ist eine Packung XELJANZ mit 240 ml oraler Lösung in einer 250-ml-Flasche und kostet 711,00 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Aus der Obergrenze des Jahresverbrauchs von 3.650 mg ergeben sich Arzneimittelkosten von 10.813,13 € pro Patient pro Jahr. Die Kosten sind Milliliter-genau berechnet. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 213,74 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt maximale Jahrestherapiekosten von **11.026,87 €**.

MTX (als Kombinationspartner von Tofacitinib)

Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei der Einnahme der geringsten empfohlenen Dosis von 10 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich bei einer minimalen Körperoberfläche von 0,59 m² (Körperoberfläche in der Altersgruppe von 2 bis unter 3 Jahren). Die entsprechende Dosis beträgt 5,9 mg. Der minimale Verbrauch pro Behandlungstag wurde auf 5 mg gerundet, da eine genauere Dosierung mit den verfügbaren Wirkstärken nicht realisierbar ist. Die Dosis 5 mg kann mit der Darreichungsform Tablette mit der Wirkstärke 2,5 mg oder 5 mg verabreicht werden. Die wirtschaftlichste Darreichungsform und Packungsgröße ist eine Packung MTX HEXAL 5 mg Tabletten mit 30 Tabletten à 5 mg und kostet 24,01 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Aus der Untergrenze des Jahresverbrauchs von 307,39 mg (52,1 Tabletten) ergeben sich Arzneimittelkosten von 41,70 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 30,60 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt minimale Jahrestherapiekosten von **72,30 €**.

Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei Anwendung der höchsten empfohlenen Dosis von 15 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich bei einer maximalen Körperoberfläche von 1,81 m² (Körperoberfläche in der Altersgruppe von 17 bis unter 18 Jahren). Die entsprechende Dosis beträgt 27,2 mg. Der maximale Verbrauch pro Behandlungstag wurde auf 27,5 mg gerundet, da eine genauere Dosierung mit den verfügbaren Wirkstärken nicht realisierbar ist. Die Dosis 27,5 mg kann mit den Darreichungsformen Tablette oder subkutane Injektion verabreicht werden. Am wirtschaftlichsten ist die Kombination zweier 10-mg-Tabletten (MTX HEXAL 10 mg Tabletten mit 30 Tabletten à 10 mg; 39,58 €, Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V) mit einer 7,5-mg-Tablette (MTX HEXAL 7,5 mg Tabletten mit 30 Tabletten à 7,5 mg; 31,70 €, Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Aus der Obergrenze des Jahresverbrauchs von 1414,52 mg (104,2 Tabletten à 10 mg und 52,1 Tabletten à 7,5 mg) ergeben sich Arzneimittelkosten von

192,53 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 30,60 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt minimale Jahrestherapiekosten von **223,13 €**.

Tofacitinib in Kombination mit MTX

Tofacitinib kann in Kombination mit MTX angewendet werden, oder als Monotherapie im Fall von MTX-Unverträglichkeit oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX unzumutbar ist.

Die minimalen bzw. maximalen Jahrestherapiekosten für Tofacitinib in Kombination mit MTX ergeben sich jeweils aus der Summe der minimalen bzw. maximalen Jahrestherapiekosten der beiden einzelnen Arzneimittel:

Minimale Jahrestherapiekosten: 7.134,14 € + 72,30 € = **7.206,44 €**

Maximale Jahrestherapiekosten: 11.026,87 € + 223,13 € = **11.250,00 €**

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie von Tofacitinib ist in Teilpopulation 1 (bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA) ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit, und in Teilpopulation 2 (bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA) ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie (siehe Abschnitt 3.1).

Die Kosten für den Kombinationspartner MTX ergeben sich, wenn nicht anders beschrieben, wie oben für MTX als Kombinationspartner von Tofacitinib dargestellt.

In der Tabelle 3-26 sind entsprechend neben dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib die zweckmäßigen Vergleichstherapien Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab sowie deren möglicher Kombinationspartner MTX aufgeführt.

Abatacept

Sowohl für die Unter- als auch für die Obergrenze der Jahrestherapiekosten erweist sich die subkutane Verabreichung mittels Fertigspritze als wirtschaftlichere Darreichungsform als die intravenöse Infusion.

Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei der subkutanen Verabreichung der geringsten empfohlenen Dosis von 50 mg einmal wöchentlich bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 25 kg. Eine Packung ORENCIA mit 4 Fertigspritzen à 50 mg kostet 602,38 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Aus der Untergrenze des Jahresverbrauchs von 2.605 mg (52,1 Fertigspritzen)

ergeben sich Arzneimittelkosten von 7.846,00 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 134,54 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt minimale Jahrestherapiekosten von **7.980,54 €**.

Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei subkutaner Verabreichung der höchsten empfohlenen Dosis von 125 mg einmal wöchentlich bei einem Körpergewicht ≥ 50 kg. Die wirtschaftlichste Packungsgröße ist eine Packung ORENCIA mit 12 Fertigspritzen à 125 mg und kostet 4.360,09 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Aus der Obergrenze des Jahresverbrauchs von 6.512,5 mg (52,1 Fertigspritzen) ergeben sich Arzneimittelkosten von 18.930,06 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 134,54 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt maximale Jahrestherapiekosten von **19.064,60 €**.

Abatacept in Kombination mit MTX

Abatacept wird in Kombination mit MTX angewendet und kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber MTX besteht oder wenn eine Behandlung mit MTX nicht angezeigt ist.

Die minimalen bzw. maximalen Jahrestherapiekosten für Abatacept in Kombination mit MTX ergeben sich jeweils aus der Summe der minimalen bzw. maximalen Jahrestherapiekosten der beiden einzelnen Arzneimittel:

Minimale Jahrestherapiekosten: 7.980,54 € + 72,30 € = **8.052,84 €**

Maximale Jahrestherapiekosten: 19.064,60 € + 223,13 € = **19.287,73 €**

Adalimumab

Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei der Verabreichung der geringsten empfohlenen Dosis von 20 mg einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 30 kg. Die wirtschaftlichste Packungsgröße ist eine Packung AMGEVITA mit einer Fertigspritze à 20 mg und kostet 240,62 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Aus der Untergrenze des Jahresverbrauchs von 522 mg (26,1 Fertigspritzen) ergeben sich Arzneimittelkosten von 6.280,18 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 213,74 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt minimale Jahrestherapiekosten von **6.493,92 €**.

Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei Anwendung der höchsten empfohlenen Dosis von 40 mg einmal alle 2 Wochen als subkutane Injektion bei einem Körpergewicht ≥ 30 kg. Die wirtschaftlichste Packungsgröße ist eine Packung HUMIRA mit 6 Fertigspritzen oder 6 Fertigpens à 40 mg und kostet 2.628,59 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Aus der Obergrenze des Jahresverbrauchs von 1.044 mg (26,1 Fertigspritzen/ Fertigpens) ergeben sich Arzneimittelkosten von 11.434,37 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige

GKV-Leistungen von 213,74 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt maximale Jahrestherapiekosten von **11.648,11 €**.

Adalimumab in Kombination mit MTX

Adalimumab wird in Kombination mit MTX angewendet und kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber MTX oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Die minimalen bzw. maximalen Jahrestherapiekosten für Adalimumab in Kombination mit MTX ergeben sich jeweils aus der Summe der minimalen bzw. maximalen Jahrestherapiekosten der beiden einzelnen Arzneimittel:

Minimale Jahrestherapiekosten: 6.493,92 € + 72,30 € = **6.566,22 €**

Maximale Jahrestherapiekosten: 11.648,11 € + 223,13 € = **11.871,24 €**

Etanercept

Etanercept wird in den empfohlenen Dosierungen 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) als eine 2-mal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von 3 bis 4 Tagen zwischen den einzelnen Injektionen oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) verabreicht. Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 62,5 kg sollte unter Verwendung der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ oder der Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ die genaue Dosis auf mg/kg-Basis festgelegt werden. Patienten, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei der Einnahme der geringsten empfohlenen Dosis von 0,4 mg/kg Körpergewicht 2-mal wöchentlich bei einem minimalen Körpergewicht von 14,1 kg (mittleres Körpergewicht in der Altersgruppe von 2 bis unter 3 Jahren). Die entsprechende Dosis beträgt 5,64 mg. Die wirtschaftlichste Packungsgröße der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ ist eine Packung ENBREL mit 4 Durchstechflaschen à 10 mg für Kinder und Jugendliche und kostet 194,19 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Aus der Untergrenze des Jahresverbrauchs von 588,25 mg (104,3 Durchstechflaschen) ergeben sich Arzneimittelkosten von 5.063,50 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 201,74 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt minimale Jahrestherapiekosten von **5.265,24 €**.

Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei Anwendung der höchsten empfohlenen Dosis von 50 mg einmal wöchentlich. Die wirtschaftlichsten Packungsgrößen sind eine Packung ENBREL mit 24 Einheiten (mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung gefüllten Spritzen, Fertigspritzen oder Fertigpens) à 25 mg oder eine Packung ENBREL mit 12 Fertigspritzen oder Fertigpens à 50 mg und kosten jeweils 2.628,59 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und

§ 130a SGB V). Aus der Obergrenze des Jahresverbrauchs von 2.605 mg (104,2 Injektionslösungen/ Fertigspritzen/ Fertigpens à 25 mg oder 52,1 Fertigspritzen/ Fertigpens à 50 mg) ergeben sich Arzneimittelkosten von 11.412,46 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 201,74 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt minimale Jahrestherapiekosten von **11.614,20 €**.

Etanercept in Kombination mit MTX

Die minimalen bzw. maximalen Jahrestherapiekosten für Etanercept in Kombination mit MTX ergeben sich jeweils aus der Summe der minimalen bzw. maximalen Jahrestherapiekosten der beiden einzelnen Arzneimittel:

Minimale Jahrestherapiekosten: 5.265,24 € + 72,30 € = **5.337,54 €**

Maximale Jahrestherapiekosten: 11.614,20 € + 223,13 € = **11.837,33 €**

Golimumab in Kombination mit MTX

Golimumab wird in den empfohlenen Dosierungen 30 mg/m² Körperoberfläche bis zur maximalen Einzeldosis von 40 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg und 50 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg als subkutane Injektion einmal im Monat verabreicht.

Dosierungen bis 40 mg sind nur unter Verwendung des Produkts SIMPONI 45 mg/0,45 ml vorgefüllter Injektor realisierbar. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal zur Behandlung eines einzigen Patienten verwendet werden und ist anschließend direkt zu entsorgen. Der Preis für einen vorgefüllten Injektor à 45 mg beträgt 1.741,74 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V) und liegt damit höher als die Kosten für eine Fertigspritze oder einen Injektor in der Wirkstärke 50 mg (wirtschaftlichste Packung sind 3 Fertigspritzen/ Injektoren SIMPONI à 50 mg: 798,67 € pro Fertigspritze/ Injektor).

Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich daher nicht aus der geringsten Dosierung (30 mg/m² Körperoberfläche bis zur maximalen Einzeldosis von 40 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg), sondern bei Anwendung der Dosis von 50 mg für Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg. Die wirtschaftlichste Packungsgröße ist eine Packung SIMPONI mit 3 Fertigspritzen oder 3 vorgefüllten Injektoren à 50 mg und kostet 2.396,00 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Aus dem entsprechenden Jahresverbrauch von 600 mg (12 Fertigspritzen/ Injektoren) ergeben sich Arzneimittelkosten von 9.584,00 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 213,74 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt minimale Jahrestherapiekosten von 9.797,74 €.

Golimumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit MTX zugelassen. Die minimalen Jahrestherapiekosten für Golimumab in Kombination mit MTX ergeben sich aus der Summe der minimalen Jahrestherapiekosten von Golimumab und der Jahrestherapiekosten für MTX bei einem Kind mit einem Körpergewicht von 40 kg. Aus Tabelle 3-21 lässt sich

entnehmen, dass ein Kind im Alter von 10 bis unter 11 Jahre im Durchschnitt 37,6 kg wiegt und eine Körpergröße von 1,44 m aufweist und dass ein Kind im Alter von 11 bis unter 12 Jahre im Durchschnitt 42,1 kg wiegt und eine Körpergröße von 1,50 m aufweist. Die mittlere Körpergröße eines Kindes mit einem Körpergewicht von 40 kg liegt somit zwischen 1,44 m und 1,50 m, die Körperoberfläche entsprechend zwischen 1,26 m² und 1,30 m². Bei der Einnahme der geringsten empfohlenen MTX-Dosis von 10 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich ergibt sich eine minimale Dosis zwischen 12,6 mg und 13,0 mg, welche für die Berechnung auf 12,5 mg gerundet wird, da eine genauere Dosierung mit den verfügbaren Wirkstärken nicht realisierbar ist. Eine Gabe von 12,5 mg MTX wird am wirtschaftlichsten durch die Kombination einer 5-mg-Tablette und einer 7,5-mg-Tablette erreicht. Der Jahresverbrauch beträgt jeweils 52,1 Tabletten à 5 mg und 7,5 mg. Es ergeben sich nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt der Apotheke sowie ggf. Pflichttrabatt des pharmazeutischen Herstellers) unter Verwendung der jeweils wirtschaftlichsten Packung minimale Arzneimittelkosten von 96,75 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 30,60 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten von 127,35 €.

Minimale Jahrestherapiekosten: 9.797,74 € + 127,35 € = **9.925,09 €**

Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten für Golimumab ergibt sich bei der Verabreichung von 40 mg (30 mg/m² Körperoberfläche) einmal im Monat als subkutane Injektion bei einem Körpergewicht unter 40 kg unter Verwendung von SIMPONI 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor. Eine Packung SIMPONI mit einem Injektor à 45 mg kostet 1.741,74 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal zur Behandlung eines einzigen Patienten verwendet werden und ist anschließend direkt zu entsorgen. Aus einem entsprechenden Jahresverbrauch von 12 Injektoren ergeben sich Arzneimittelkosten von 20.900,88 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 213,74 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt maximale Jahrestherapiekosten von 21.114,62 €.

Golimumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit MTX zugelassen. Die maximalen Jahrestherapiekosten für Golimumab in Kombination mit MTX ergeben sich aus der Summe der maximalen Jahrestherapiekosten von Golimumab und der Jahrestherapiekosten für MTX für diesen Fall: Aus der oben dargestellten Dosierungsangabe für Golimumab (30 mg/m² Körperoberfläche, max. 40 mg) ergibt sich, dass bei Einsatz der Maximaldosis von 40 mg die Körperoberfläche 1,33 m² beträgt. Für Patienten mit einer Körperoberfläche von 1,33 m² ergibt sich bei der höchsten empfohlenen MTX-Dosis von 15 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich eine maximale Dosis von 20,0 mg. Eine Gabe von 20,0 mg MTX kann am wirtschaftlichsten durch die Kombination zweier 10-mg-Tabletten erreicht werden. Aus einem entsprechenden Jahresverbrauch von 52,1 Gaben à 2-mal 10 mg ergeben sich nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt der Apotheke sowie ggf. Pflichttrabatt des pharmazeutischen Herstellers) unter Verwendung der jeweils wirtschaftlichsten Packung Arzneimittelkosten von 137,47 € pro Patient pro Jahr. Hinzu

kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 30,60 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten von 168,07 €.

Maximale Jahrestherapiekosten: 21.114,62 € + 168,07 € = **21.282,69 €**

Tocilizumab

Für die Untergrenze der Jahrestherapiekosten erweist sich die Darreichungsform als intravenöse Infusion bei Anwendung der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht bei einem minimalen Körpergewicht von 14,1 kg (Körpergewicht in der Altersgruppe von 2 bis unter 3 Jahren; ergibt eine Dosis von 141 mg) alle 4 Wochen als wirtschaftlicher im Vergleich zur Darreichungsform als subkutane Injektion bei Anwendung der niedrigsten empfohlenen Dosis von 162 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg alle 3 Wochen. Die wirtschaftlichste Packungsgröße ist eine Packung ROACTEMRA mit 4 Konzentraten zur Herstellung einer Infusionslösung à 20 mg/ml und einer Menge von 80 mg und kostet 962,27 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Aus der Untergrenze des Jahresverbrauchs von 1.833 mg (26 Konzentrate für Infusionslösungen à 80 mg) ergeben sich Arzneimittelkosten von 6.254,76 € pro Patient pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 96,85 € pro Patient pro Jahr und Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) von 923,00 € pro Patient pro Jahr. Somit ergeben sich insgesamt minimale Jahrestherapiekosten von **7.274,61 €**.

Für die Obergrenze der Jahrestherapiekosten erweist sich hingegen die Darreichungsform als subkutane Injektion bei Anwendung der niedrigsten empfohlenen Dosis von 162 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg alle 2 Wochen als wirtschaftlicher im Vergleich zur Darreichungsform als intravenöse Infusion bei Anwendung der empfohlenen Dosis von 8 mg/kg Körpergewicht bei einem maximalen Körpergewicht von 67,0 kg (Körpergewicht in der Altersgruppe 17 bis unter 18 Jahren; ergibt eine Dosis von 536 mg) alle 4 Wochen. Die wirtschaftlichste Packungsgröße ist eine Packung ROACTEMRA mit 12 Fertigspritzen oder Fertigpens à 162 mg und kostet 5.192,59 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Aus der Obergrenze des Jahresverbrauchs von 4.228,2 mg (26,1 Fertigspritzen/ Fertigpens) ergeben sich Arzneimittelkosten von **11.293,88 €** pro Patient pro Jahr. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen bei der Verabreichung von Tocilizumab als subkutane Injektion nicht an. Somit entsprechen die Arzneimittelkosten den maximalen Jahrestherapiekosten.

Tocilizumab in Kombination mit MTX

Tocilizumab wird in Kombination mit MTX angewendet und kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit MTX unangemessen erscheint.

Die minimalen bzw. maximalen Jahrestherapiekosten für Tocilizumab in Kombination mit MTX ergeben sich jeweils aus der Summe der minimalen bzw. maximalen Jahrestherapiekosten der beiden einzelnen Arzneimittel:

Minimale Jahrestherapiekosten: 7.274,61 € + 72,30 € = **7.346,91 €**

Maximale Jahrestherapiekosten: 11.293,88 € + 223,13 € = **11.517,01 €**

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 aktive pJIA (RF+ oder RF- PA und erweiterte OA) und der jPsA bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, wurde in Abschnitt 3.2.4 für die Teilpopulation 1 (bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA) als 985 pJIA-Patienten und 131 jPsA-Patienten und für die Teilpopulation 2 (bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA) als 379 pJIA-Patienten und 50 jPsA-Patienten bestimmt. Insgesamt ergeben sich somit 1.364 GKV-versicherte pJIA-Patienten und 181 GKV-versicherte jPsA-Patienten im Anwendungsgebiet von Tofacitinib.

Mit Tofacitinib wird ein neuer Wirkstoff, ein JAK-Inhibitor, für das vorliegende Anwendungsgebiet eingeführt. Daher sind bisher keine Informationen zu den Marktanteilen verfügbar.

Versorgungssituation

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet angesichts der üblichen Symptomatik überwiegend dem ambulanten Versorgungsbereich anzurechnen sind.

Neben Tofacitinib stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet bDMARDs als weitere Behandlungsoption zur Verfügung. NSAR und Glucocorticoide sind lediglich als unterstützende Therapien zu sehen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Deutschland aktuell die bDMARDs Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab zugelassen. Ebenso wie Tofacitinib können bDMARDs in Kombination mit MTX oder gegebenenfalls als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit verabreicht werden.

Ein Großteil der Patienten, die mit einem klassischen DMARD behandelt werden, sind damit gut eingestellt und verbleiben häufig lange auf dieser Therapie. Auch die bDMARDs sind eine gute und bekannte Behandlungsoption. Mit Tofacitinib wird eine neue Behandlungsoption für Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver pJIA (RF+ oder RF- PA und erweiterte OA)

oder jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben oder die auf eine vorangegangene bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, eingeführt. Durch seinen Wirkmechanismus, der von den bisher verfügbaren Therapien abweicht, erweitert Tofacitinib die Therapieoptionen – insbesondere für Patienten, die bereits mit bDMARDs behandelt wurden und darauf unzureichend angesprochen haben. Die orale Verfügbarkeit von Tofacitinib könnte trotz der zahlreichen verfügbaren Behandlungsoptionen gerade für die schutzbedürftige Population mit pJIA/ jPsA zu einer vermehrten Verschreibung führen. Dennoch kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle in Frage kommenden Patienten in dieser Indikation mit Tofacitinib behandelt werden

Patientenpräferenz

Im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA sind eine Reihe von bDMARDs zugelassen. Bisher wurden als Strategien bei unzureichendem Ansprechen auf MTX der Wechsel zu einer bDMARD-Therapie und bei unzureichendem Ansprechen auf ein bDMARD der Wechsel des bDMARD empfohlen. Bei der Entscheidung, auf welchen Wirkstoff zu wechseln ist, müssen neben den Krankheitsmerkmalen auch die auftretenden extraartikulären Manifestationen und persönliche Präferenzen des Patienten berücksichtigt werden. Besonders bei Kindern spielt die Art der Verabreichung eine Rolle bei der Patientenpräferenz, da sich bei Kindern eine Nadelphobie noch ausgeprägter darstellt als bei Erwachsenen (24). Die Angst vor Injektionen ist sowohl für das Kind selbst als auch für die Eltern belastend und führt zu einer schlechten Akzeptanz der Therapie (25, 26). Eine orale Therapie wie Tofacitinib bietet den Vorteil, dass keine Injektion notwendig ist. Eine quantitative Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Tofacitinib kann zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht vorgenommen werden.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation (1, 2) darf Tofacitinib nicht verabreicht werden bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einer der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation gelisteten sonstigen Bestandteile, mit einer aktiven Tuberkulose oder schweren Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen, mit einer schweren Leberfunktionsstörung oder bei Schwangerschaft und Stillzeit.

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

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden in der Doppelblind-Phase der klinischen Prüfung A3921104 im Tofacitinib-Arm bei 18,2 % beobachtet (27). Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Tofacitinib im Versorgungsalltag der pJIA/ jPsA existieren nicht. Aufgrund des geringen Anteils der Therapieabbrüche bei einer Tofacitinib-Therapie im Rahmen der klinischen Prüfung und der fehlenden Erfahrung im klinischen Alltag können diese Aspekte zur Beurteilung der Versorgungsanteile nicht herangezogen werden.

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

Aufgrund der Verfügbarkeit weiterer Therapieoptionen ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA mit Tofacitinib behandelt werden. Da jedoch ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, verzichtet Pfizer auf die Angabe eines solchen.

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 zur empfohlenen Dosierung, dem Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer wurden den Fachinformationen der oben genannten Arzneimittel entnommen (1-17).

Die Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaße von Kindern ab 2 Jahren und Jugendlichen bis < 18 Jahre bezogen auf das Jahr 2017 für alle Geschlechter und nach Geschlecht entstammen den Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu den durchschnittlichen Körpermaßen der Bevölkerung nach Alter (18).

Die Preisangaben zur Berechnung der GKV-Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Abschnitt 3.3.3) entstammen der Lauer-Taxe (<https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>) mit dem Informationsstand vom 01.08.2021.

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeiten (Abschnitt 3.3.4) wurden den Fachinformationen der oben genannten Arzneimittel entnommen, die EBM-Ziffern und Kosten der einzelnen GKV-Leistungen dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand 3. Quartal 2021 (20). Zusätzliche Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung wurden der Hilfstaxe des GKV-Spitzenverbandes entnommen (21, 22).

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 wurden sowohl der errechnete Jahresdurchschnittsverbrauch aus Abschnitt 3.3.2 als auch die Arzneimittelkosten und Packungsgrößen aus Abschnitt 3.3.3 sowie die Kosten für GKV-Zusatzleistungen aus Abschnitt 3.3.4 herangezogen. Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten sind auch in einer Excel-Tabelle dargestellt, die diesem Dossier als Referenz beigelegt ist (23).

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® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand August 2021.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand August 2021.
3. PFIZER PHARMA PFE GmbH. FACHINFORMATION Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten. Stand Mai 2021. 2021.
4. PFIZER PHARMA PFE GmbH. FACHINFORMATION Lantarel® FS 7,5/10/15/20/25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand Mai 2021. 2021.
5. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) ORENCIA® Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand Dezember 2019. 2019.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) ORENCIA® 250 mg Pulver. Stand Dezember 2019. 2019.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand April 2021. 2021.
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand Juni 2021. 2021.
9. Pfizer Europe MA EEIG. FACHINFORMATION Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand Mai 2021. 2021.
10. Pfizer Europe MA EEIG. FACHINFORMATION Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand Mai 2021. 2021.
11. Pfizer Europe MA EEIG. FACHINFORMATION Enbrel® 25 mg. Stand Mai 2021. 2021.

12. Pfizer Europe MA EEIG. FACHINFORMATION Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche. Stand Mai 2021. 2021.
13. Janssen Biologics B.V. FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL) Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand Oktober 2020. 2020.
14. Janssen Biologics B.V. FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS) Simponi® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor. Stand Oktober 2020. 2020.
15. Roche Registration GmbH. Fachinformation RoActemra® Fertipen. Stand Mai 2021. 2021.
16. Roche Registration GmbH. Fachinformation RoActemra® Fertigspritze. Stand Mai 2021. 2021.
17. Roche Registration GmbH. Fachinformation RoActemra® i. v.. Stand März 2021. 2021.
18. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017. 2021. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_page?p_uid=gastd&p_aid=66776048&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=15752629&p_version=6&D.000=3739&D.003=43. [Zugriff am: 07.04.2021].
19. Du Bois D, Du Bois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Archives of Internal Medicine. 1916;17:863-71.
20. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf. [Zugriff am: 04.08.2021].
21. GKV-Spitzenverband. 16. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009. 2009. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2021-02_16.Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf. [Zugriff am: 04.08.2021].
22. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 15. Februar 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf. [Zugriff am: 04.08.2021].
23. PFIZER PHARMA GmbH. Excel-Tabelle zur Berechnung der Jahrestherapiekosten einer Tofacitinib-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapien. 2021.
24. Orenius T, LicPsych, Säilä H, Mikola K, Ristolainen L. Fear of Injections and Needle Phobia Among Children and Adolescents: An Overview of Psychological, Behavioral, and Contextual Factors. SAGE Open Nursing. 2018;4:2377960818759442.
25. Jacobse J, Ten Voorde W, Rissmann R, Burggraaf J, Ten Cate R, Schrier L. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. European journal of pediatrics. 2019;178(1):17-20.
26. Shah UU, Roberts M, Orlu Gul M, Tuleu C, Beresford MW. Needle-free and microneedle drug delivery in children: a case for disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). International journal of pharmaceutics. 2011;416(1):1-11.

27. Pfizer Inc. Efficacy, Safety, and Tolerability of Tofacitinib for Treatment of Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) in Children and Adolescent Subjects. Final Clinical Study Report. 2019.

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 (1), als Retardtabletten in der Wirkstärke 11 mg (2) sowie als Lösung zum Einnehmen in der Konzentration 1 mg/ml (3). Im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA sind die Darreichungsformen als Filmtablette und als Lösung zum Einnehmen zugelassen.

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich ausschließlich auf die Fachinformationen zu Tofacitinib (1-3). 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.

Dosierung

Rheumatoide 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 3-27 enthält Angaben zur Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.

Tabelle 3-27: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt

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

Colitis ulcerosa

Einleitungstherapie

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 3-28: 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 ≥ 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 3-29 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^3 sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-29: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	
Laborwert (Zellen/mm³)	Empfehlung
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/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.200 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-30: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	
Laborwert (Zellen/mm³)	Empfehlung
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.
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 3-31: Niedriger Hämoglobinwert

Niedriger Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	
Laborwert (g/dl)	Empfehlung
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 der Fachinformation), 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 3-32: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

Kategorie Leberfunktionsstörung	Klassifizierung	Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke
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 3-33: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kategorie Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Clearance	Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke
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 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 der Fachinformation).

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 3-34 enthält Angaben zur Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.

Tabelle 3-34: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt

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

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit Tofacitinib zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei dosisbezogenen 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 Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (*absolute lymphocyte count*, ALC) unter 750 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-35: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	
Laborwert (Zellen/mm³)	Empfehlung
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/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-36: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	
Laborwert (Zellen/mm³)	Empfehlung
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 3-37: Niedriger Hämoglobinwert

Niedriger Hämoglobinwert (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	
Laborwert (g/dl)	Empfehlung
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 der Fachinformation), 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 3-38: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

Kategorie Leberfunktionsstörung	Klassifizierung	Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke
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 3-39: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kategorie Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Clearance	Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke
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 der Fachinformation). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit 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 3-40: 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 ≥ 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 3-41 bis Tabelle 3-43) 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/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-41: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	
Laborwert (Zellen/mm³)	Empfehlung
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/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-42: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	
Laborwert (Zellen/mm³)	Empfehlung
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 3-43: Niedriger Hämoglobinwert

Niedriger Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	
Laborwert (g/dl)	Empfehlung
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 Körpergewicht 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 3-44: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

Kategorie Leberfunktionsstörung	Klassifizierung	Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion für die Lösung zum Einnehmen
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 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 3-45: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kategorie Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Clearance	Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für die Lösung zum Einnehmen
Leicht	50-80 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	30-49 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Schwer (einschließlich	< 30 ml/min	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg oder eine äquivalente Dosis gemäß dem Körpergewicht

Kategorie Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Clearance	Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für die Lösung zum Einnehmen
Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen)		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 einem Alter von 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 ≥ 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/mm³ (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- 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 behandelter, nicht-melanozytärer 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 Zellen/mm³ wurden vermehrt schwerwiegende Infektionen beobachtet. Bei Patienten mit einer bestätigten

Lymphozytenzahl unter 750 Zellen/mm³ 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/mm³). Bei erwachsenen Patienten mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ und Kindern und Jugendlichen mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.200 Zellen/mm³ 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 Impfempfehlungen 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 Filmdtabletten 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/mm³ 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 Impfempfehlungen 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).
- 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 behandelter, 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 ≥ 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_{max} 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 IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (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-melanozytären 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 (4-8). Die Inhalte dieser Rote-Hand-Briefe sind der Tabelle 3-46 zu entnehmen.

Tabelle 3-46: 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	- 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. - 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. - Die Dosis von 10 mg Tofacitinib zweimal täglich ist in der Europäischen Union nicht zur Anwendung bei rheumatoider Arthritis zugelassen. - Verschreibende Ärzte sollten die in der Fachinformation für Tofacitinib zugelassene Dosis beachten, die für das Anwendungsgebiet RA 5 mg zweimal täglich beträgt. - 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.	(4)
22.05.2019	Einschränkung der Anwendung von zweimal täglich 10 mg bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien	- Die Anwendung von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen eine oder mehrere der folgenden Gegebenheiten zutreffen: - Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie - Herzinsuffizienz - früheres Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, entweder als tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie - Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung - Krebserkrankung - Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen - Weitere Risikofaktoren, die bei der Bewertung des Patientenrisikos für Lungenembolien in Betracht gezogen werden sollten, sind Lebensalter, Adipositas, Nikotinkonsum und Immobilisation.	(5)

Datum	Kurzbeschreibung	Zusammenfassung	Referenz
		• 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. • 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.	
20.03.2020	Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen	• 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. • Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse sollte Tofacitinib, ungeachtet von Indikation und Dosis, nur mit Vorsicht eingesetzt werden. • 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. • Die empfohlene Dosis von zweimal täglich 5 mg zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und Psoriasis-Arthritis sollte nicht überschritten werden. • 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. • 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.	(6)
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	• 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. • Bei der Entscheidung, ob Sie Patienten Tofacitinib verschreiben oder ob diese weiterhin die Therapie fortsetzen, sollten Sie auch künftig den Nutzen und die	(7)

Datum	Kurzbeschreibung	Zusammenfassung	Referenz
	Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren	Risiken einer Anwendung von Tofacitinib abwägen. Beachten Sie weiterhin die Empfehlungen in der Produktinformation von Tofacitinib. • 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. • 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.	
06.07.2021	Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren	• 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. • 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). • 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. • 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.	(8)
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 (9, 10) und in Tabelle 3-47 zusammengefasst. Im RMP wird als zusätzliche Maßnahme die Bereitstellung von Schulungs- bzw. Informationsmaterial für Ärzte und Patienten festgelegt (siehe Abschnitt 3.4.3).

Tabelle 3-47: Tofacitinib Risk-Management-Plan – Risikominimierungs-Maßnahmen

Sicherheits-bedenken	Risikominimierungs-Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Venöse thrombo-embolische 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
		<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.
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Schwerwiegende und andere wichtige Infektionen	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<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

Sicherheits- bedenken	Risikominimierungs- Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
		Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
		<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.
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Herpes zoster Reaktivierung	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> 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> Risikofaktoren für eine Reaktivierung von Herpes zoster sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre).
Abfall der Neutrophilen und Neutropenie	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

Sicherheits- bedenken	Risikominimierungs- Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
		<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 Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Abfall der Lymphozyten und Lymphopenie	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 <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 Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Abfall des Hämoglobins und Anämie	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
		<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Dosisunterbrechung und Absetzen der Behandlung bei anormalen Laborbefunden einschließlich Anämie sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Informationen zur Hämoglobin-Kontrolle hinsichtlich eines Abfalls des Hämoglobins und Anämie sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungs-Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Anstieg der Blutfettwerte und Hyperlipidämie	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> 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> Empfehlungen zur Untersuchung der Blutfettwerte hinsichtlich eines Anstiegs der Blutfettwerte und Hyperlipidämie sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC)	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> 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> Empfehlungen zu regelmäßigen Hautuntersuchungen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre).
Transaminasen-Erhöhung und mögliche arzneimittelbedingte Leberschädigung	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> 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> 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 Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).

Sicherheits- bedenken	Risikominimierungs- Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
Wichtige mögliche Risiken		
Malignität	Routinemäßige Risikominimierungs- Maßnahmen	<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 Risikominimierungs- Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Kardio- vaskuläres Risiko	Routinemäßige Risikominimierungs- Maßnahmen	<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 Risikominimierungs- Maßnahmen	Keine
Magen-Darm- Perforationen	Routinemäßige Risikominimierungs- Maßnahmen	<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.
	Zusätzliche Risikominimierungs- Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Interstitielle Lungen- erkrankung	Routinemäßige Risikominimierungs- Maßnahmen	<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

Sicherheits- bedenken	Risikominimierungs- Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
	Zusätzliche Risikominimierungs- Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Progressive multifokale Leukenzephalo- pathie	Routinemäßige Risikominimierungs- Maßnahmen	Nicht zutreffend
	Zusätzliche Risikominimierungs- Maßnahmen	Keine
Mortalität jeglicher Ursache	Routinemäßige Risikominimierungs- Maßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
		<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Keine
	Zusätzliche Risikominimierungs- Maßnahmen	Keine
Erhöhte Immun- suppression bei Kombination mit bDMARD und immun- supprimierender Arzneimittel, einschließlich B- Lymphozyten senkender Arzneimittel	Routinemäßige Risikominimierungs- Maßnahmen	<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 Risikominimierungs- Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Erhöhtes Nebenwirkungs- risiko bei Kombination von Tofacitinib mit MTX bei RA- oder PsA- Patienten	Routinemäßige Risikominimierungs- Maßnahmen	<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 Risikominimierungs- Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre).
Virale Primärinfektion nach Impfung mit Lebendimpf- stoffen	Routinemäßige Risikominimierungs- Maßnahmen	<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>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungs-Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
		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 Risikominimierungs-Maßnahmen	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 Risikominimierungs-Maßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Empfehlungen zur Dosierung von Tofacitinib mit gleichzeitigen CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten.
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre).
Höhere Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen bei älteren Patienten	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<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
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre).
Fehlende Informationen		
Effekte auf die Schwangerschaft und den Fötus	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<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.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungs-Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
		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 Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Stillzeit	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<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 Risikominimierungs-Maßnahmen	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 Risikominimierungs-Maßnahmen	<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.
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Patienten mit milder, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
		<u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungs-Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
		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.
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre).
Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörungen	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
		<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.
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	Keine
Patienten mit nachgewiesener Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<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 mit Tofacitinib eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden sollte, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen	Keine
Krebspatienten	Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen	<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.

Sicherheits- bedenken	Risikominimierungs- Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen
	Zusätzliche Risikominimierungs- Maßnahmen	Keine
Langzeit- Sicherheit bei Patienten mit pJIA und juveniler PsA (z. B. Wachstums- oder Entwicklungs- störungen)	Routinemäßige Risikominimierungs- Maßnahmen	Keine
	Zusätzliche Risikominimierungs- Maßnahmen	Keine
ALC: absolute Lymphozytenzahl; ANC: absolute Neutrophilenzahl; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CYT: 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 Fachinformationen (1-3) sowie dem RMP (9, 10) zu Tofacitinib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand August 2021.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 11 mg Retardtabletten. Stand August 2021.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand August 2021.
4. PFIZER PHARMA GmbH. Rote-Hand-Brief vom 20.03.2019 zu XELJANZ® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Mortalität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in einer klinischen Prüfung 10 mg zweimal täglich erhalten. 2019.
5. PFIZER PHARMA GmbH. Rote-Hand-Brief vom 22.05.2019 zu XELJANZ® (Tofacitinib): Einschränkung der Anwendung von zweimal täglich 10 mg bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien. 2019.
6. PFIZER PHARMA GmbH. Rote-Hand-Brief vom 20.03.2020 zu XELJANZ® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen. 2020.
7. 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.
8. 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.
9. Pfizer Europe MA EEIG. Tofacitinib Risk Management Plan. Version number: 12.4. Date of final sign off: 14 June 2021. 2021.
10. 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.

Tabelle 3-48: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bewertung des Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)	„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.“ (Abschnitt 4.4)	ja
2	Überwachung bezüglich Infektionssymptomen	„Die Patienten sind während und nach der Behandlung mit Tofacitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen. [...]“ (Abschnitt 4.4)	ja
3	Diagnose und Behandlung von Neuinfektionen	„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	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		überwachen.“ (Abschnitt 4.4)	
4	Überwachung der Lymphozytenzahlen	„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 erläutert.“ (Abschnitt 4.4) „Die Lymphozyten sollten zu Beginn der Therapie und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.“ (Abschnitt 4.4)	ja
5	Untersuchung auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektion	„Die Patienten sind vor und während der Anwendung von Tofacitinib nach geltenden Leitlinien auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion zu untersuchen und zu testen.“ (Abschnitt 4.4)	ja
6	Überwachung bezüglich Symptomen einer Tuberkulose und antituberkulöse Therapie	„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. [...] 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.“ (Abschnitt 4.4)	ja
7	Untersuchung auf eine Virushepatitis	„Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden.“ (Abschnitt 4.4)	ja
8	Hautuntersuchungen	„Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen“ (Abschnitt 4.4)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
9	Untersuchung auf Magen-Darm-Perforation	„Bei erstmaligem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen abdomineller Komplikationen sind die Patienten unverzüglich zur Früherkennung einer Magen-Darm-Perforation zu untersuchen.“ (Abschnitt 4.4)	ja
10	Überwachung kardiovaskulärer Risikofaktoren	„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 Standard-betreuung kontrollieren lassen.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation der Darreichungsform Lösung zum Einnehmen)	ja
11	Überwachung der Leberenzyme	„Nach Beginn der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und eine sofortige Abklärung von beobachteten Leberenzymanstiegen empfohlen, um mögliche Fälle einer arzneimittel-bedingten Leberschädigung zu erkennen.“ (Abschnitt 4.4)	ja
12	Überwachung der Neutrophilenzahl	„Die ANC sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation der Darreichungsform Filmtabletten) „Die ANC sollte bei Therapiebeginn, nach 4 bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation der Darreichungsform Lösung zum Einnehmen)	ja
13	Überwachung des Hämoglobinwertes	„Der Hämoglobinwert sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation der Darreichungsform Filmtabletten) „Der Hämoglobinwert sollte bei Therapiebeginn, nach 4 bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation der Darreichungsform Lösung zum Einnehmen)	ja
14	Untersuchung der Blutfettwerte und ggf. lipidsenkende	„Acht Wochen nach Beginn der Tofacitinib-Therapie sollte eine Untersuchung der Blutfettwerte vorgenommen werden. Die Patienten	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Therapie	sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden.“ (Abschnitt 4.4)	
15	Aktualisierung des Impfstatus	„Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte der Impfstatus aller Patienten, insbesondere von pJIA- und jPsA-Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden.“ (Abschnitt 4.4)	ja
16	Prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster und Test auf Antikörper gegen VZV	„Eine prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster sollte gemäß den Impfeempfehlungen in Betracht gezogen 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.“ (Abschnitt 4.4)	ja
17	Patientenaufklärung	„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.“ (Abschnitt 4.6)	ja
ANC: Neutrophilenzahl; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; PsA: Psoriasis-Arthritis; RA: rheumatoide Arthritis; VTE: venöse thromboembolische Ereignisse; VZV: Varicella-Zoster-Virus Quellen: (1, 2)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation für Tofacitinib: August 2021

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.

2021 / Quartal 3 (3).

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. Stand August 2021.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand August 2021.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf. [Zugriff am: 04.08.2021].