

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ[®])

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 06.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	17
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AK	Arzneimittelkosten
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (<i>absolute lymphocyte count</i>)
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (<i>absolute neutrophil count</i>)
AS	Ankylosierende Spondylitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bDMARD	Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>)
CU	Colitis ulcerosa
CYP	Cytochrom P450
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>disease-modifying antirheumatic drug</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PsA	Psoriasis-Arthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
RF-	Rheumafaktor-negativ
RF+	Rheumafaktor-positiv
TNFi	Tumornekrosefaktor- α -Inhibitor
ZK	Zusatzkosten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tofacitinib
Handelsname:	XELJANZ®
ATC-Code:	L04AA29 (selektive Immunsuppressiva)
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	34248 (Tofacitinibcitrat)
Pharmazentralnummer (PZN)	07211533 (5 mg Filmtabletten, 56 Stück, N2) 13577882 (5 mg Filmtabletten, 182 Stück, N3) 14155692 (10 mg Filmtabletten, 56 Stück, N2) 14155700 (10 mg Filmtabletten, 112 Stück) 14155717 (10 mg Filmtabletten, 182 Stück, N3) 14275309 (11 mg Retardtabletten, 28 Stück, N2)^a 14275290 (11 mg Retardtabletten, 91 Stück, N3)^a 17203339 (1 mg/ml Lösung zum Einnehmen, Packungsgröße: 250 ml)^{a, b}
ICD-10-GM-Code	M45.- (Spondylitis ankylosans)
Alpha-ID	I89470; I80914; I67525; I130952; I75796; I80920; I90528; I75797; I24913; I90527; I80921; I90533; I66359; I28628; I28627; I80917; I82810; I82811; I75855; I24915; I24914; I79477
a: Die Darreichungsformen als Retardtabletten und als Lösung zum Einnehmen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.	
b: Die Lösung zum Einnehmen wird voraussichtlich im Jahr 2022 in Deutschland in Verkehr gebracht.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.“	15. November 2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. AS: ankylosierende Spondylitis		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Tofacitinib ist in Kombination mit 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). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).“	22. März 2017
„Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheits-modifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).“	25. Juni 2018
„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).“	26. Juli 2018
„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] 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. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.“	18. August 2021
CU: Colitis ulcerosa; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>disease-modifying anti-rheumatic drug</i>); MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; RA: rheumatoide Arthritis; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	bDMARD-naive Patienten mit AS ^c (Teilpopulation 1)	Ein Tumornekrosefaktor- α -Inhibitor (TNFi) (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin (IL)-17-Inhibitor (Secukinumab)
	bDMARD-erfahrene Patienten mit AS ^d (Teilpopulation 2)	Ein Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNFi (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p>d: Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.</p> <p>AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>); IL: Interleukin; TNFi: Tumornekrosefaktor-α-Inhibitor</p>		

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) u. a. zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 01.06.2021 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 28.06.2021 übermittelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der G-BA hat im Rahmen dieser Beratung basierend auf dem Anwendungsgebiet „Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben“ die folgenden beiden Teilpopulationen unterschieden:

- Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben
- Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

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

- ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die pivotale klinische Prüfung zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tofacitinib für die Behandlung der aktiven AS bei erwachsenen Patienten war die multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Prüfung der Phase III A3921120. Diese insgesamt 48-wöchige klinische Prüfung war in 2 Phasen aufgeteilt: eine 16-wöchige Doppelblind-Phase, in der die Patienten 1:1 auf die beiden Arme – Placebo und Tofacitinib – randomisiert wurden, gefolgt von einer 32-wöchigen *Open-label*-Phase, in der alle Probanden Tofacitinib erhielten.

Die Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) ist gemäß der Zulassung von Tofacitinib der Auffassung, dass die pivotale klinische Prüfung A3921120 angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren.

Die Bedeutung von Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigt sich insbesondere anhand des rasch eintretenden Ansprechens, der Vermeidung von Krankheitsschüben, der Verbesserung der körperlichen Funktion und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Gegensatz zu biologischen Therapien ist bei dem synthetischen „*small molecule*“ Tofacitinib keine Immunogenität und somit kein sekundärer Wirkverlust zu erwarten. Außerdem ist das Nebenwirkungsprofil handhabbar. Die Erweiterung des Therapiespektrums sowie der einfache Verabreichungsweg als orale Therapie tragen ebenfalls dazu bei, dass Tofacitinib einen relevanten therapeutischen Bedarf für erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, decken kann.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	AS – Zielpopulation	
	Teilpopulation 1 (bDMARD-naive Patienten mit AS):	nein
	Teilpopulation 2 (bDMARD-erfahrene Patienten mit AS):	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (biological disease-modifying antirheumatic drug)		

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

Es konnte weder für Teilpopulation 1 noch für Teilpopulation 2 geeignete Evidenz für einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib mit der jeweiligen zVT mit einer im Anwendungsgebiet AS für die Nutzenbewertung ausreichenden Studiendauer identifiziert werden.

Es liegen zwar für Tofacitinib mit den beiden klinischen Prüfungen A3921119 (Phase II) und A3921120 (Phase III) 2 randomisierte kontrollierte Studien in der Indikation AS vor, beide sind jedoch aufgrund der Studiendauer von jeweils 16 Wochen weder für einen direkten noch einen indirekten Vergleich nach den Anforderungen der Nutzenbewertung geeignet. Für die Nutzenbewertung sind aufgrund des chronischen Verlaufs der AS klinische Prüfungen mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens erforderlich.

Somit liegt keine Evidenz vor, die nach den Anforderungen der Nutzenbewertung geeignet ist, einen Zusatznutzen gegenüber der zVT abzuleiten. Daher kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für Tofacitinib formal **kein Zusatznutzen belegt** werden.

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

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

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

Die AS ist eine chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung, die durch entzündliche Vorgänge in der Wirbelsäule und als Leitsymptom durch einen mindestens 12 Wochen andauernden Rückenschmerz gekennzeichnet ist, der sich bevorzugt in sakroiliakalen und unteren thorakalen Bereichen manifestiert und bei 75 % der Patienten von entzündlicher Natur ist. Bei AS-Patienten sind im Röntgenbild bereits strukturelle Läsionen in den Sakroiliakalgelenken festzustellen.

AS-Patienten erkranken meist schon früh in ihren 20er oder 30er Jahren. Ohne eine ausreichend wirksame Therapie kann die Erkrankung zeitnah zu körperlichen Beeinträchtigungen und Schmerzen führen. Strukturelle Veränderungen können so weit gehen, dass die Wirbelsäule versteift und es im fortgeschrittenen Stadium zu Verknöcherungen der Wirbel kommt, die in einer Bambusstabwirbelsäule resultieren. Die körperlichen Beeinträchtigungen durch die AS sind zum Teil erheblich.

Als chronisch entzündliche Erkrankung gilt die AS als nicht heilbar. In erster Linie zielt die AS-Therapie darauf ab, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Konkret bedeutet dies, eine weitgehende Symptombefreiheit, eine Verminderung der Entzündung, Verhütung von strukturellen Schäden sowie die Förderung und Wiederherstellung von körperlichen Funktionen anzustreben. Ebenso sollen Aktivitäten, soziale Interaktionen und die Arbeits- und Erwerbsfähigkeit durch die Erkrankung möglichst nicht beeinträchtigt werden. Darüber hinaus wird angestrebt, Operationen wie beispielsweise Hüft- oder Wirbelsäulenoperationen zu verzögern bzw. zu vermeiden. Im klinischen Rahmen ist das Hauptziel, die röntgenologische Progression an den Gelenken und der Wirbelsäule zu verhindern.

Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes sind erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Trotz der derzeit verfügbaren Therapieoptionen, den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und bDMARDs, wird das übergeordnete Therapieziel, die langfristige Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, oft nur unvollständig erreicht. Obwohl bereits einige Medikamente zur Behandlung der AS zugelassen sind und zum Teil bereits seit Jahrzehnten angewendet werden, kommt es patientenindividuell weiterhin zu Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder unzureichendem Ansprechen, sodass ein Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten besteht, um ein möglichst umfassendes Ansprechen zu erreichen und dadurch den physischen und psychischen Leidensdruck zu lindern sowie die Arbeitsfähigkeit zu erhalten.

Tofacitinib kann zur Deckung dieses therapeutischen Bedarfs dienen. Tofacitinib ist ein Januskinase (JAK)-Inhibitor und wird im Gegensatz zu den bDMARDs oral eingenommen. Die orale Darreichungsform kann Vorteile bezüglich der Adhärenz haben und somit zu einem besseren Ansprechen führen. Im Unterschied zu den verfügbaren bDMARDs, die Zytokine oder Oberflächenrezeptoren als Zielstrukturen haben, moduliert der JAK-Inhibitor Tofacitinib über intrazelluläre Signalwege die Immunantwort.

Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen können aufgrund einer interindividuellen Variabilität hinsichtlich des Ansprechens und der Verträglichkeit, eines Nichtansprechens von NSAR bei einigen Patienten, einer möglichen Antikörper-Bildung gegen bDMARDs, auftretender Unverträglichkeiten und Nadelphobien nicht alle AS-Patienten ausreichend behandelt werden. Somit stellt der JAK-Inhibitor Tofacitinib eine wichtige weitere Behandlungsoption zur Erweiterung des Therapiespektrums für AS-Patienten dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	AS – Zielpopulation <i>Teilpopulation 1</i> (bDMARD-naive Patienten mit AS):	10.726
	<i>Teilpopulation 2</i> (bDMARD-erfahrene Patienten mit AS):	6.129
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>)		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation 1	bDMARD-naive Patienten mit AS	Zusatznutzen nicht belegt	10.726
	Teilpopulation 2	bDMARD-erfahrene Patienten mit AS	Zusatznutzen nicht belegt	6.129
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>)				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation 1 (bDMARD-naive Patienten mit AS)	Tofacitinib AK: 12.565,79 ZK: 287,98 Summe: 12.853,77
	Teilpopulation 2 (bDMARD-erfahrene Patienten mit AS)	Tofacitinib AK: 12.565,79 ZK: 287,98 Summe: 12.853,77
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AS: ankylosierende Spondylitis; AK: Arzneimittelkosten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ZK: Zusatzkosten		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	AS – Zielpopulation	Adalimumab	bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2)	AK: 11.434,37 ZK: 287,98 Summe: 11.722,35
		Certolizumab pegol	bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2)	AK: 6.190,51 – 12.428,65 ZK: 287,98 Summe: 6.478,49 – 12.716,63
		Etanercept	bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2)	AK: 11.412,46 ZK: 275,98 Summe: 11.688,44
		Golimumab	bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2)	<u>Normaldosis:</u> AK: 9.584,00 ZK: 287,98 Summe: 9.871,98 <u>Erwägung:</u> bei > 100 kg ^b : AK: 17.682,56 ZK: 287,98 Summe: 17.970,54
		Infliximab	bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2)	<u>Infusion:</u> AK: 16.683,89 – 22.330,74 ZK: 1.069,80 – 1.334,42 Summe: 17.753,69 – 23.665,16 <u>Subkutane Injektion^c:</u> AK: 16.897,79 ZK: 287,98 Summe: 17.185,51
		Secukinumab	bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2)	AK: 9.303,98 – 18.607,96 ZK: 0 – 74,24 Summe: 9.303,98 – 18.682,20

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg und einem nicht ausreichenden klinischen Ansprechen wird empfohlen, die Dosis auf 100 mg 1-mal monatlich zu erhöhen.</p> <p>c: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan injiziert werden.</p> <p>AS: ankylosierende Spondylitis; AK: Arzneimittelkosten; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ZK: Zusatzkosten</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Ankylosierende Spondylitis

Dosierung

Die empfohlene Dosis Tofacitinib beträgt zweimal täglich 5 mg.

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 Tabellen 3-5 der Fachinformation richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Absetzen der Behandlung bei AS

Verfügbare Daten lassen darauf schließen, dass eine klinische Verbesserung bei AS innerhalb von 16 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 abgewogen werden.

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten***

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Empfehlungen finden sich in Tabelle 7 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten.

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.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen finden sich in der Fachinformation.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss 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 und Lungenembolie), kardiovaskuläres Risiko (mit Ausnahme von Myokardinfarkt), Myokardinfarkt, Herpes zoster, Tuberkulose und andere opportunistische Infektionen, Malignom (einschließlich Lymphom und Lungenkrebs), 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

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