



IQWiG-Berichte – Nr. 1311

**Tofacitinib
(ankylosierende Spondylitis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-165
Version: 1.0
Stand: 08.03.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tofacitinib (ankylosierende Spondylitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-165

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Nadia Abu-Rajab
- Ulrich Grouven
- Stefan Kobza
- Annika Orland
- Annette Pusch-Klein
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Tofacitinib, Spondylitis Ankylosans, Nutzenbewertung

Keywords

Tofacitinib, Spondylitis – Ankylosing, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	8
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	8
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	8
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	9
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	13
3.2.1 Behandlungsdauer	13
3.2.2 Verbrauch	14
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	14
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	15
3.2.6 Versorgungsanteile	15
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	16
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	16

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	17
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
5	Literatur	22
Anhang A	Suchstrategien.....	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib	3
Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib	5
Tabelle 5: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 6: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	17
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	ankylosierende Spondylitis
bDMARD	Biologic Disease modifying Antirheumatic Drug (biologisches Antirheumatikum)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NMSC	Non-Melanoma Skin Cancer (nicht melanozytärer Hautkrebs)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumornekrosefaktor

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.12.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheidet sich je nach Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis^b		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
2	Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	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)
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. auch bezeichnet als aktive röntgenologische axiale Spondyloarthritis bDMARD: biologisches Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor		

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU wurde bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für keine der beiden Fragestellungen eine relevante RCT identifiziert, die einen Vergleich von Tofacitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, liegen somit insgesamt keine Daten vor. Daraus ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tofacitinib.

Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis^b			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	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)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. auch bezeichnet als aktive röntgenologische axiale Spondyloarthritis bDMARD: biologisches Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheidet sich je nach Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis^b		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
2	Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	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)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. auch bezeichnet als aktive röntgenologische axiale Spondyloarthritis bDMARD: biologisches Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tofacitinib (Stand zum 08.11.2021)
- bibliografische Recherche zu Tofacitinib (letzte Suche am 01.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tofacitinib (letzte Suche am 01.11.2021)

- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tofacitinib (letzte Suche am 01.11.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (letzte Suche am 13.01.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies gilt für beide Fragestellungen und stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Der pU beschreibt, dass für Tofacitinib 2 RCTs in der Indikation ankylosierende Spondylitis durchgeführt wurden: A3921119 [3] und A3921120 [4]. Beide Studien seien jedoch mit einer Studiendauer von 12 bzw. 16 Wochen zu kurz für die Nutzenbewertung, für die eine Mindestdauer von 24 Wochen erforderlich sei. Die Einschätzung des pU ist sachgerecht. Somit legt der pU im Dossier keine Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit aktiver ankylosierender Spondylitis liegen keine Daten vor. Dies gilt sowohl für Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Fragestellung 1) als auch für Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung 2). Daraus ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis^b			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	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)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. auch bezeichnet als aktive röntgenologische axiale Spondyloarthritis bDMARD: biologisches Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die ankylosierende Spondylitis nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Tofacitinib zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben [5].

Gemäß der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation wie folgt:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Fragestellung 1)
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung 2)

Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

Abschnitt 4.4 der Fachinformation [5] ist weiterhin zu entnehmen, dass Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahre, Patientinnen und Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und Patientinnen und Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandeltes nicht melanozytäres Hautkrebs [NMSC]) nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Zu der sich hieraus ergebenden Einschränkung der Zielpopulation in der realen Versorgung finden sich keine konkreten Angaben in Modul 3 A des Dossiers.

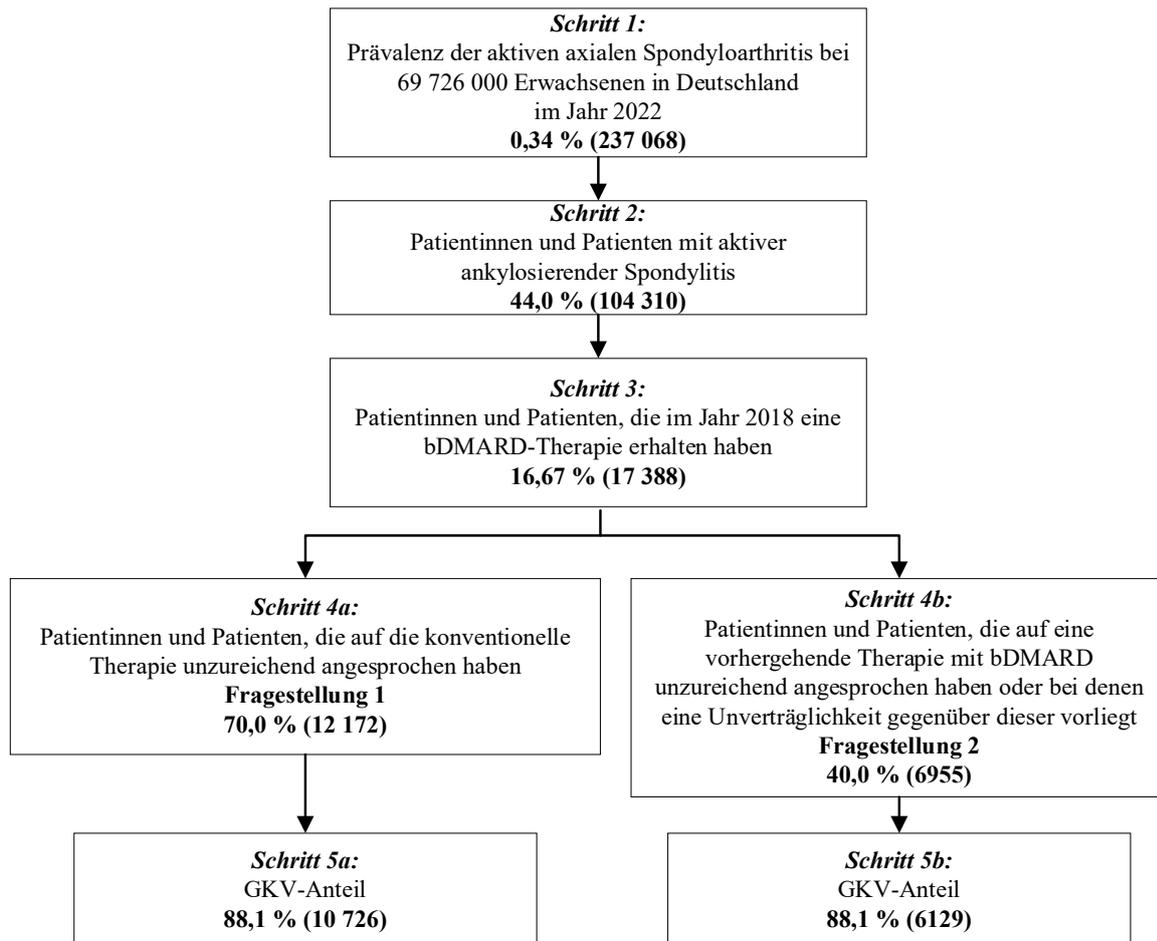
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU wird trotz der verfügbaren Therapieoptionen das übergeordnete Therapieziel, die langfristige Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, oft nur unvollständig erreicht. Der pU gibt zusätzlich an, dass mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen hinsichtlich des Ansprechens, der möglichen Antikörperbildung gegen

bDMARDs und der Unverträglichkeiten nicht alle Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis ausreichend behandelt werden können.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
bDMARD: biologisches Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Der pU stützt seine Herleitung auf eine Routinedatenanalyse aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab aus dem Jahr 2020 in der Indikation axiale Spondyloarthritis [6]. Weitere Annahmen und Anteile zur Ermittlung der Zielpopulation entnimmt er ebenfalls diesem damaligen Verfahren.

Schritt 1: Prävalenz der aktiven axialen Spondyloarthritis bei Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2022

In dem damaligen Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab [6] wurde eine Routinedatenanalyse vorgelegt, die auf der Forschungsdatenbank der TeamGesundheit GmbH basiert. Die Datenbank beinhaltet anonymisierte Datensätze ambulanter und stationärer Patientinnen und Patienten mehrerer Betriebskrankenkassen, für die für das Jahr 2018 Daten von ca. 4 Millionen Versicherten vorlagen. Für die Analyse wurde eine Einschränkung auf Erwachsene vorgenommen, deren Anzahl 3 440 507 betrug und deren Verteilung nach Alter und Geschlecht repräsentativ für die Versicherten der GKV war [6].

Auf Basis der für die Auswertung definierten Einschlusskriterien wurde eine Anzahl von 11 689 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose einer axialen Spondyloarthritis für den Beobachtungszeitraum von 01.01.2018 bis 31.12.2018 angegeben [6]. Diese Anzahl wurde ins Verhältnis zu der Anzahl aller Erwachsenen (3 440 507, siehe oben) gesetzt, aus der sich eine Prävalenz der axialen Spondyloarthritis von 0,34 % ergab. Der pU überträgt die Prävalenz auf den vorausberechneten Bevölkerungsstand Erwachsener in Deutschland zum Stichtag 31.12.2022 (Variante G2L2W2: 69 726 000 Personen [7]) und ermittelt somit eine Anzahl von 237 068 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit der Diagnose axiale Spondyloarthritis.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis

Der pU zieht eine Publikation von Braun et al. aus dem Jahr 2019 zu Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung heran [8]. Von insgesamt 199 Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer axialen Spondyloarthritis wiesen 44 % eine ankylosierende Spondylitis auf. Der pU überträgt diesen Anteilswert auf das Ergebnis aus Schritt 1 und ermittelt insgesamt eine Anzahl von 104 310 Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2018 eine bDMARD-Therapie erhalten haben

Der pU zieht aus der Routinedatenanalyse aus Schritt 1 einen Anteilswert von 16,67 % der Patientinnen und Patienten mit einer bDMARD-Behandlung heran. Diese Angabe basiert auf Verordnungszahlen von bDMARDs bei Patientinnen und Patienten mit Diagnose axiale Spondyloarthritis. Der pU überträgt den Anteilswert von 16,67 % auf das Ergebnis aus Schritt 2 und ermittelt insgesamt eine Anzahl von 17 388 Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis unter bDMARD-Therapie. Der pU geht davon aus, dass dies die Patientinnen und Patienten sind, die in der Vergangenheit unzureichend auf eine Erstlinie angesprochen haben.

Schritt 4: Aufteilung nach Fragestellungen

Schritt 4a: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Fragestellung 1)

Der pU operationalisiert ein unzureichendes Ansprechen auf eine konventionelle Therapie über die Behandlung mit einem ersten Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Inhibitor. Den Anteil der zugehörigen Patientinnen und Patienten entnimmt der pU dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab [6]. Von der darin angegebenen Spanne von 60,0 % bis 70,0 % verwendet der pU nur den Anteilswert von 70,0 % vor dem Hintergrund, dass im Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab [9,10] nur diese obere Grenze akzeptiert wurde. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 ergibt sich eine Anzahl von 12 172 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung 2)

Auch für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, greift der pU auf die Literaturangaben im Dossier zu Ixekizumab [6] zurück. Er verweist darauf, dass in dem damaligen Verfahren der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht oder nur unzureichend auf die Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor ansprechen, mit 30,0 % bis 40,0 % angegeben wurde. Entsprechend dem Vorgehen in Schritt 4a berücksichtigt der pU in seiner Herleitung nur die obere Grenze von 40,0 % vor dem Hintergrund, dass im Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab [9,10] nur diese obere Grenze akzeptiert wurde. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 ergibt sich eine Anzahl von 6955 Patientinnen und Patientin für die Fragestellung 2.

Schritte 5a und 5b: GKV-Anteil

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 88,1 % [11,12]. Indem der pU diesen Anteilswert auf die Ergebnisse aus den Schritten 4a und 4b überträgt, ergibt sich für die Fragestellung 1 eine Anzahl von 10 726 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und für die Fragestellung 2 eine Anzahl von 6129 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Durch Summierung der Ergebnisse zu den Fragestellungen 1 und 2 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 16 855 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden werden maßgebliche Unsicherheiten aufgeführt (siehe auch Dossierbewertung zu Ixekizumab [13]).

Zu Schritt 1

Durch die Einschlusskriterien der Routinedatenanalyse ist eine tendenzielle Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis möglich, da Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die ihre erste Diagnose im Jahr 2018 und die 2. Diagnose im Folgejahr erhalten haben.

Zu Schritt 3

Der vom pU veranschlagte Anteilswert von 16,67 % bezieht sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis, sondern auch auf Patientinnen und Patienten mit anderen Formen der axialen Spondyloarthritis, die in die Auswertung eingeschlossen wurden. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert bei Berücksichtigung von ausschließlich Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis abweicht. Der Anteilswert ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Aufgrund der Operationalisierung bleiben zudem diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden.

Zu Schritt 4b

Der Anteilswert von 40,0 % bezieht sich auf das Krankheitsbild der Spondyloarthritis [14], in der auch die periphere Spondyloarthritis sowie die nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis enthalten sind, die nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets sind. Der Anteilswert ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Einordnung in bisherige Verfahren und Gesamtfazit

Die vom pU angegebenen Patientenzahlen je Fragestellung liegen im Vergleich zu den Patientenzahlen im Verfahren zu Upadacitinib bei ankylosierender Spondylitis (Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation: ca. 10 700 für Fragestellung 1, ca. 6100 für Fragestellung 2 [15]) etwas höher. Dies ist ausschließlich auf die geringfügig höhere Anzahl Erwachsener in Schritt 1 (69 726 000 vs. 69 700 000 Personen [16]) sowie auf den geringfügig höheren GKV-Anteil in den Schritten 5a und 5b (88,1 % vs. 87,8 % [16]) zurückzuführen.

Für Upadacitinib wurden die Patientenzahlen als tendenziell unterschätzt bewertet und waren als Mindestanzahlen zu verstehen [17]. Maßgeblich für diese Bewertung war, dass in der Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten unberücksichtigt blieben, die ihre 1. Diagnose im Jahr 2018 und die 2. Diagnose im Folgejahr erhielten. Für die Population der Fragestellung 1 trägt zusätzlich zur Unterschätzung bei, dass insbesondere Patientinnen und Patienten, die (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden, in der Routinedatenanalyse keine Berücksichtigung finden. Dies gilt ebenfalls für die vorliegenden Patientenzahlen, da diese über die gleichen Herleitungsschritte und Anteilswerte ermittelt werden.

Allerdings ergeben sich unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Tofacitinib [5] genannten besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die

Anwendung in der realen Versorgung weniger Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Angaben hierzu fehlen in Modul 3 A und zusätzliche Daten wären für die Abschätzung der Patientenzahlen erforderlich.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU rechnet mit einer gleichbleibenden Prävalenzrate für die ankylosierende Spondylitis in den nächsten 5 Jahren.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen benannt:

- für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Fragestellung 1):
ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
- für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung 2):
der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die ankylosierende Spondylitis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [5,18-24]. Für alle Arzneimittel geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [5,18-24].

Für Golimumab setzt der pU einen Verbrauch sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von ≤ 100 kg (Dosis von 50 mg) als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht > 100 kg (Dosiserhöhung auf 100 mg, wenn nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielt wurde und unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen [18]) an. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [25] werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Angaben des pU basierend auf einem Körpergewicht von ≤ 100 kg bewertet.

Der Verbrauch von Infliximab als Infusionslösung wird in Abhängigkeit des Körpergewichts ermittelt [22]. Dies wird vom pU unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg [25] berücksichtigt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tofacitinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2021 wieder.

Für Golimumab veranschlagt der pU einen Rabatt auf Basis des Festbetrags. Dieser Rabatt ist nicht zu veranschlagen, da für Golimumab ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen ergeben, sind teilweise nachvollziehbar [5,18-24].

Der pU führt für Tofacitinib, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf, die gemäß Fachinformationen [5,18-23] 1-malig vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden sollten, wie beispielsweise die Untersuchung auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Infektion. Für Secukinumab setzt der pU als obere Grenze Kosten für eine Tuberkulose-Untersuchung an, die sich nicht zwingend aus der Fachinformation [24] ergibt.

Für Infliximab als Infusionslösung setzt der pU einen Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Dies ist plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Tofacitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 12 853,77 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten sowie aus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen hingegen weichen von den Angaben des pU ab.

Die Angaben des pU zu den von ihm berechneten Kosten sind in Tabelle 8 dargestellt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und – für Infliximab als Infusionslösung – Kosten gemäß Hilfstaxe.

Für Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Secukinumab sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten (in der Größenordnung) plausibel. Für Golimumab ist die vom pU angegebene untere Grenze unterschätzt, da – abweichend vom Vorgehen des pU – für diesen Wirkstoff kein Rabatt auf Basis des Festbetrags zu veranschlagen ist (siehe Abschnitt 3.2.3). Die obere Grenze der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten entfällt für Golimumab (siehe Abschnitt 3.2.2).

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind teilweise nachvollziehbar. Für alle Arzneimittel führt der pU Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen auf, die 1-malig vor Behandlungsbeginn anfallen. Für Secukinumab veranschlagt der pU als obere Grenze Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht zwingend aus der Fachinformation ergeben.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass sich durch die erst kürzliche Einführung der Wirkstoffklasse der Januskinase-Inhibitoren in dem vorliegenden Anwendungsgebiet noch keine Aussage über deren Auswirkungen auf die Marktanteile in dem Indikationsgebiet treffen ließe. Der pU macht nicht quantitative Aussagen zu Patientenpräferenzen, Kontraindikationen sowie Therapieabbrüchen und geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet angesichts der üblichen Symptomatik überwiegend dem ambulanten Versorgungsbereich zuzurechnen sind.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tofacitinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis^b			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	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)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. auch bezeichnet als aktive röntgenologische axiale Spondyloarthritis bDMARD: biologisches Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Tofacitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, davon	16 855 ^a	Die Herleitung der GKV-Zielpopulation stützt sich unter anderem auf die Herleitung des vorangegangenen Verfahrens in dieser Indikation [17]. Die Angaben liegen nun geringfügig höher als bei diesem letzten Verfahren (Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation: ca. 10 700 für Fragestellung 1, ca. 6100 für Fragestellung 2 [15]) und werden weiterhin als tendenziell unterschätzt bewertet. Sie sind als Mindestanzahl zu verstehen. Es ist jedoch für Tofacitinib auf die Besonderheit hinzuweisen, dass unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4. der Fachinformation definierten Einschränkungen sich in der realen Versorgung niedrigere Patientenzahlen ergeben. Dies wird vom pU bei der Herleitung des Umfangs der GKV-Zielpopulation nicht berücksichtigt und weitere Daten wären für die Abschätzung erforderlich.
	diejenigen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben ^b (Fragestellung 1)	10 726 ^c	
	diejenigen, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung 2)	6129 ^c	
<p>a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naïve Patientinnen und Patienten. c. Angabe des pU bDMARD: biologisches Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Tofacitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	12 565,79	287,98	0	12 853,77	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen hingegen weichen von den Angaben des pU ab.
Adalimumab		11 434,37	287,98	0	11 722,35	Für Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Secukinumab sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten (in der Größenordnung) plausibel. Für Golimumab ist die vom pU angegebene untere Grenze unterschätzt, da er einen nicht zu veranschlagenden Rabatt ansetzt. Die obere Grenze entfällt für Golimumab, wenn ein Körpergewicht von 77 kg veranschlagt wird. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind teilweise nachvollziehbar. Für Secukinumab legt der pU als obere Grenze Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zugrunde, die sich nicht zwingend aus der Fachinformation ergeben. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Certolizumab Pegol		6190,51– 12 428,65	287,98	0	6478,49– 12 716,63	
Etanercept		11 412,46	275,98	0	11 688,44	
Golimumab		9584,00– 17 682,56	287,98	0	9871,98– 17 970,54	
Infliximab i. v.		16 683,89– 22 330,74	608,30– 716,72	461,50– 617,70	17 753,69– 23 665,16	
Infliximab s. c.		16 897,79	287,98	0	17 185,51	
Secukinumab		9303,98– 18 607,96	0–74,24	0	9303,98– 18 682,20	
<p>a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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 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 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).“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8): 1340-1347. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210322>.
4. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(8): 1004-1013. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219601>.
5. Pfizer. XELJANZ 5 mg/ 10 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Lilly Deutschland. Ixekizumab (Taltz); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/570/#dossier>.
7. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland. DESTATIS-Datenbankabfrage. 12421-0002, Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; Variante 2: Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat (G2L2W2) [online]. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
8. Braun J, Mosch T, Fischer I et al. Identifikation von Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung (AWAREStudie). *Z Rheumatol* 2019; 78(6): 568-576. <https://dx.doi.org/10.1007/s00393-018-0550-2>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7241/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569_TrG.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4668/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569.pdf.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: März 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020. Stand 21.06.2021 [online]. [Zugriff: 09.11.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixekizumab (axiale Spondyloarthritis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-66_ixekizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
14. Menegatti S, Bianchi E, Rogge L. Anti-TNF Therapy in Spondyloarthritis and Related Diseases, Impact on the Immune System and Prediction of Treatment Responses. Front Immunol 2019; 10: 382. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00382>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis) [online]. 2021 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4921/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-639.pdf.
16. AbbVie. Upadacitinib (RINVOQ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/652/#dossier>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (ankylosierende Spondylitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-16_upadacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
18. MSD. Simponi 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. AbbVie Deutschland. Fachinformation Humira 40 mg / 0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira 40 mg / 0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand Juni 2021.

20. U. C. B. Pharma. Fachinformation für Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand Juli 2020.
21. Pfizer Europe Ma Eeig. Fachinformation Enbrel 25 mg / 50 mg Injektionslösung. Stand September 2020.
22. Janssen Biologics. Fachinformation REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Oktober 2020.
23. Healthcare Celltrion. Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze /Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Novartis Europharm. Fachinformation Cosentyx 150 mg / -300 mg Injektionslösung. Stand Dezember 2020. 2020.
25. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(Tofacitinib OR CP-690550) AND AREA [ConditionSearch] Spondylitis

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(tofacitinib* OR CP-690550 OR CP690550 OR (CP 690550)) AND (spondyl*)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(tofacitinib* OR CP-690550 OR CP690550 OR CP 690550) AND (spondyl*)