



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Tofacitinib

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	29
4.	Verfahrensablauf.....	29
5.	Beschluss	32
6.	Anhang	48
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	48
B.	Bewertungsverfahren	60
1.	Bewertungsgrundlagen	60
2.	Bewertungsentscheidung.....	60
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
2.2	Nutzenbewertung	60
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	61
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	62
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	67
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	68
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	68
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	69
5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	69

5.2	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	101
5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	105
5.4	Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH	110
5.5	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	124
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	136
5.7	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	140
5.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.....	148
D.	Anlagen	157
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	157
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	165

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Tofacitinib (Xeljanz) wurde erstmals am 1. Mai 2017 in den Verkehr gebracht. Mit Beschluss vom 18. März 2021 hat der G-BA auf Antrag seiner Mitglieder eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Tofacitinib veranlasst. Die erneute Nutzenbewertung wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse unter Einbeziehung der Studie A3921133 (ORAL SURVEILLANCE; NCT-Nummer NCT02092467) veranlasst.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Tofacitinib ist der 1. September 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 31. August 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung (Patientenzahlen) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tofacitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tofacitinib (Xeljanz) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.02.2022):

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen.

Relevante Patientenpopulation

Nach einer Überprüfung des Sicherheitsprofils von Tofacitinib im Rahmen des PRAC-Verfahrens der EMA sollte Tofacitinib - angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahre sowie aufgrund schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) - u.a. bei Erwachsenen über 65 Jahren, bei ehemaligen Raucherinnen und Rauchern, bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren sowie mit anderen Risikofaktoren für Malignome nur zur Anwendung kommen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. In diesem Zusammenhang wird auch auf die Fachinformation von Tofacitinib² unter 4.4 verwiesen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² FI Xeljanz: Tofacitinib 5 mg/10 mg Filmtabletten Stand 11/2021 sowie 11 mg Retardtabletten Stand 09/2021.

Insgesamt ergibt sich somit für die Neubewertung von Tofacitinib aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse eine gegenüber der Erstbewertung abweichende, bewertungsrelevante Patientenpopulation, die sich insbesondere hinsichtlich ihres Alters, ihres Raucherstatus, dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie von Risikofaktoren für Malignome von der formal zugelassenen Population Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA), die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, unterscheidet.

Konkret sieht die Fachinformation von Tofacitinib² für Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis nachfolgende relevante Einschränkungen unter 4.4 vor:

Anwendung bei Patienten über 65 Jahre

Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

[...] Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet und Dosierung mit Vorsicht angewendet werden. [...] VTE-Risikofaktoren umfassen: frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Myokardinfarkt (in den vorhergehenden 3 Monaten), Herzinsuffizienz, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung, Krebserkrankung. Zusätzliche VTE-Risikofaktoren wie z. B. höheres Lebensalter, Übergewicht (BMI \geq 30), Diabetes, Hypertonie und Rauchen, sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Während der Behandlung mit Tofacitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden. Bei RA-Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte eine Untersuchung der D-Dimer-Werte nach etwa 12 Monaten Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn das Ergebnis des D-Dimer-Tests \geq 2 \times ULN beträgt, ist zu bestätigen, dass der klinische Nutzen die Risiken überwiegt, bevor eine Entscheidung über die Fortsetzung der Behandlung mit Tofacitinib getroffen wird. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet oder Dosierung abzusetzen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)

[...] Bei Patienten über 65 Jahre, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

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

Vor diesem Hintergrund wird es für die Neubewertung von Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis als angemessen erachtet, die Patientenpopulation des Beschlusses ebenfalls diesbezüglich zu spezifizieren und die Neubewertung innerhalb der Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, darüber hinaus auf Patienten einzuschränken, die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren³ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

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

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

- bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

- c) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

- Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; ggf. als

³ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis steht eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Verfügung. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:

- Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAIDs/NSAR), wobei diese rein symptomatisch zum Einsatz kommen
- Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide), z. B. Prednisolon, Methylprednisolon
- Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Basistherapeutika“, cDMARDs), z.B. MTX, Leflunomid, Sulfasalazin
- Weitere Wirkstoffe: D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin
- Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Biologika“, bDMARDs): TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab), Abatacept, Anakinra, Rituximab, Tocilizumab, Sarilumab. Anzumerken ist, dass Abatacept, Golimumab und Infliximab nur in Kombination mit MTX zugelassen sind.
- zielgerichtete synthetische DMARDs („tsDMARDs“): die JAK-Inhibitoren Baricitinib, Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib

Einige Wirkstoffe werden gemäß Zulassung nur bei schweren Formen der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, z.B. Rituximab, Ciclosporin oder Azathioprin. Diese Wirkstoffe kommen somit nur für einen Teil der Patienten in Frage und stellen keine zweckmäßige

Vergleichstherapie für einen Großteil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation dar.

zu 2.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3.

Es liegen fünf Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis vor, für Baricitinib vom 21. September 2017, für Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 bzw. vom 1. November 2018, für Sarilumab vom 15. Februar 2018, für Upadacitinib vom 16. Juli 2020 sowie für Filgotinib vom 15. April 2021. Des Weiteren liegt ein Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28. Juni 2013 über eine vergleichende Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis zu den Wirkstoffen Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra und Tocilizumab vor. Des Weiteren liegt ein Abschlussbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 23. Juli 2019 über biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis vor. Darüber hinaus sind die Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln für den Wirkstoff Leflunomid zu berücksichtigen.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Maßgeblich für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind das zugelassene Anwendungsgebiet und die dadurch beschriebene Zulassungspopulation des zu bewertenden Arzneimittels.

Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren³ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben,
- b) Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist sowie
- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.

Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen.

Zu a)

In der Zweitlinientherapie (Patientengruppe a) werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren³ unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die aktuelle Leitlinie der European League Against Rheumatism⁴ (EULAR) wie auch die S2-e Leitlinie der DGRh aus 2018⁵ den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie. Parenterales Gold hat in dieser Behandlungssituation gegenüber den vorhandenen Alternativen keinen relevanten Stellenwert. So findet parenterales Gold weder in den aktuellen Leitlinien Erwähnung, noch ist parenterales Gold derzeit auf dem deutschen Markt verfügbar. Auch D-Penicillamin wird in den aktuellen Leitlinien weder erwähnt, noch empfohlen. Darüber hinaus spielen weitere Wirkstoffe wie Ciclosporin sowie Azathioprin in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird.

Zu b)

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums bzw. tsDMARDs empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientengruppen als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz eines bDMARD bzw. tsDMARD in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe wird als gerechtfertigt angesehen, da das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen. Somit sind von der Patientengruppe der Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Patientengruppe b), sowohl Patienten mit ungünstigen

⁴ Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2020 Jun;79(6):685-699.

⁵ Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten; S2e-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018.

Prognosefaktoren³, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

Der Einsatz des Interleukin(IL)-1-Rezeptorantagonisten Anakinra wird aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts aus 2019 nicht empfohlen. Mittel der Wahl sind nach Versagen klassischer DMARDs sowohl in den Empfehlungen der EULAR⁴, als auch in weiteren eingeschlossenen Leitlinien (darunter u.a. die S2-e Leitlinie der DGRh aus 2018⁵) bDMARDs oder tsDMARDs, darunter TNF-alpha-Inhibitoren in Kombination mit MTX, das CTLA-4-Analogon Abatacept, die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab, die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib.

Die auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts zu bDMARDs aus dem Jahr 2013 bis dato gesehene Nachrangigkeit des TNF- α -Inhibitors Infliximab gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse aufgrund eines erhöhten Nebenwirkungsprofils wird auf Basis der aktuellen, aggregierten Evidenz nicht länger gesehen. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass auch in den aktuellen Leitlinien^{4,5} innerhalb der Klasse der bDMARDs keine Empfehlungen abgeleitet werden, die eine Vor- oder Nachrangigkeit einzelner Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt begründen würden, wird Infliximab als weiterer TNF- α -Inhibitor in die zweckmäßige Vergleichstherapie mit aufgenommen.

Somit kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in der Gesamtschau als zweckmäßige Vergleichstherapie neben den TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab) gleichermaßen weitere bDMARDs bzw. tsDMARDs geeignet sind, darunter Abatacept, die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab sowie die JAK-Inhibitoren Baricitinib, Tofacitinib und Upadacitinib - jeweils in Kombination mit MTX.

Demzufolge werden für Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, bDMARDs oder tsDMARDs [Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX (ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)] als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. bDMARDs bzw. tsDMARDs sollten grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und bei bDMARDs die Bildung von neutralisierenden „Anti-Drug-Antibodies“ reduziert ist. Nur für Patienten, die MTX nicht vertragen oder die eine MTX-Kontraindikation haben, kommt eine Monotherapie mit einem bDMARD bzw. tsDMARD als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Die Datenlage zur Monotherapie mit dem anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab bei MTX-Unverträglichkeit wird auch in Anbetracht des Sicherheitsprofils von Tocilizumab aktuell nicht als ausreichend bewertet, um die ebenfalls in Monotherapie zugelassenen TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Certolizumab pegol bzw. tsDMARDs Baricitinib oder Tofacitinib oder Upadacitinib bzw. das bDMARD Sarilumab in dieser Situation (Patientenpopulation b1) als weniger zweckmäßige Alternativen zu betrachten, sodass auch in diesem Fall alle zugelassenen bDMARD bzw. tsDMARD als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. Abatacept, Golimumab und Infliximab sind nur in Kombination mit MTX zugelassen.

Zu c)

Für die Therapiesituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ sind (nach Versagen einer TNF- α -Inhibitor-Therapie) explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF- α -Inhibitoren ein Einsatz dieser auch nach Versagen einer vorangegangenen TNF- α -Inhibitor-Therapie (in einer „späteren Therapielinie“) nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Somit sind in der Therapiesituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ sowohl diverse TNF-alpha-Inhibitoren, das CTLA-4-Analogon Abatacept, IL-Inhibitoren, JAK-Inhibitoren sowie für die schwere rheumatoide Arthritis auch Rituximab zugelassen.

Seit Zulassung der TNF- α -Inhibitoren, der IL-Inhibitoren sowie der JAK-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen eines ersten bDMARD bzw. tsDMARD festgestellt werden. Die aggregierte Evidenz ist gegenüber der Therapiesituation in Patientengruppe b insgesamt eingeschränkter, jedoch liegen einige Empfehlungen aus deutschen⁵ und europäischen⁴ Leitlinien sowie Ergebnisse aus frühen Nutzenbewertungen nach §35a SGB V zu dieser Behandlungssituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ vor. So ist in der Gesamtschau in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe sowohl der Wechsel auf einen TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab), als auch auf eine Therapie mit einem von der TNF- α -Inhibition abweichendem Wirkprinzip (CTLA-4-Analogon, IL-6-Inhibitor oder JAK-Inhibitor), jeweils in Kombination mit MTX, als zweckmäßig anzusehen. Auch Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet und zweckmäßig. Für Anakinra wird auf die Ausführungen unter Patientenpopulation b verwiesen.

Analog zur Patientengruppe b gilt auch hier, dass entsprechend der Handlungsempfehlungen von Fachgesellschaften bDMARDs bzw. tsDMARDs grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden sollten, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und bei bDMARDs die Bildung von neutralisierenden „Anti-Drug-Antibodies“ reduziert ist. Nur für Patienten, die MTX nicht vertragen oder die eine MTX-Kontraindikation haben, kommt eine Monotherapie mit einem bDMARD bzw. tsDMARD in Frage.

Zusammenfassend ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, in Abhängigkeit von der Vortherapie ein Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie unter Berücksichtigung der Wirkstoffe Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit jeweils gleichermaßen zweckmäßig. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation c (z. B. auch hinsichtlich Versagen auf zwei vs. mehr als zwei bDMARDs/tsDMARDs) wird aufgrund fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tofacitinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation a1:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation a2:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation b1:

Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation b1 für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation b2:

Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation b2 für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bewertbaren Daten vorgelegt, die sich für die Fragestellung der erneuten Nutzenbewertung eignen.

Die Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD waren Gegenstand der vorherigen Nutzenbewertung und eignen sich ohne Neuzuschnitt der Patientenpopulationen gegenüber der früheren Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der nun vorhandenen Einschränkungen in der Anwendung von Tofacitinib nicht für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen der Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach §13 Verfo. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden für diejenigen Teilpopulationen, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers unter Berücksichtigung der mit Stand September 2021 neuen Vorgaben der Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, Auswertungen der Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD nachgereicht. Diese eignen sich in ihrer vorgelegten Aufarbeitung jedoch nicht für die Beantwortung der Fragestellung der Neubewertung, da die Vorgaben der Modulvorlagen für die nachgereichten Analysen nicht erfüllt wurden.

Veranlasst wurde die erneute Nutzenbewertung von Tofacitinib seitens des G-BA aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in der rheumatoiden Arthritis unter Einbeziehung der Studie ORAL SURVEILLANCE im März 2021. Bei der Studie ORAL SURVEILLANCE handelt es sich um eine randomisierte, offene und multizentrische Studie, in der Tofacitinib in zwei verschiedenen Dosierungen (5 mg oder 10 mg 2-mal täglich) in Kombination mit MTX gegenüber den TNF α -Inhibitoren Adalimumab oder Etanercept jeweils in Kombination mit MTX verglichen wurde. Anlass der Studie waren Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Tofacitinib nach der Zulassung. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten \geq 50 Jahre mit einer mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf eine vorherige Behandlung mit MTX ansprachen. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten mindestens einen der nachfolgenden kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen:

- aktives Rauchen
- Hypertonie
- High Density Lipoprotein (HDL) < 40 mg/dl
- Diabetes mellitus
- Familienanamnese einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (dokumentierte klinische KHK oder plötzlicher Tod eines männlichen Verwandten 1. Grades < 55 Jahre oder eines weiblichen Verwandten 1. Grades < 65 Jahre)
- Rheumatoide Arthritis-assoziierte extraartikuläre Erkrankungen (z. B. Knötchen, Sjögren-Syndrom, Anämie bei chronischer Erkrankung, pulmonale Manifestationen)

- Vorgeschichte einer KHK (einschließlich Vorgeschichte von Revaskularisierungsverfahren, koronarer Bypass-Transplantation, Myokardinfarkt, Herzstillstand, instabiler Angina Pectoris und akutem Koronarsyndrom)

Für diese Patientenpopulation käme eine Behandlung mit Tofacitinib unter Berücksichtigung der aktualisierten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Tofacitinib aus der Fachinformation nur dann in Frage, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Insgesamt wurden in die Studie ORAL SURVEILLANCE jedoch mehrheitlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (ausgenommen ca. 10 %, die mit bDMARD bzw. tsDMARD vorbehandelt waren). Unabhängig von einer Vorbehandlung stellen für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten prinzipiell alle bzw. eine überwiegende Anzahl der Wirkstoffe, die der G-BA für die Population b als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat, geeignete Behandlungsalternativen dar. Dies umfasst u. a. auch die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept (die im Komparator-Arm der Studie ORAL SURVEILLANCE verabreicht wurden), für deren Anwendung keine vergleichbaren Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen analog zu Tofacitinib bestehen und die somit beispielhaft geeignete Behandlungsalternativen darstellen. Für die Patientinnen und Patienten in der Studie ORAL SURVEILLANCE stellt damit Tofacitinib unter Berücksichtigung der Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung nach der Aktualisierung der Fachinformation im Herbst 2021 keine adäquate Behandlung mehr dar. In der Gesamtschau wird daher die Studie ORAL SURVEILLANCE aufgrund der genannten Aspekte nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

- c) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation c1:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation c2:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tofacitinib aufgrund eines Antrages wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach §13 (5. Kapitel § 13 Abs.1 Satz 1 VerfO).

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf das folgende Anwendungsgebiet zur „Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden sechs Patientengruppen unterschieden:

Patientengruppe a1)

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurden vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe a2)

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurden vom G-BA alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b1)

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurden vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung bDMARDs oder tsDMARDs (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe

legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b2)

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurden vom G-BA bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bewertbaren Daten vorgelegt, die sich für die Fragestellung der erneuten Nutzenbewertung eignen. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe c1)

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurde vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung ein Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib als Monotherapie) in Abhängigkeit von der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe c2)

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurde vom G-BA der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier unter Berücksichtigung aktueller Quellen zur Prävalenz stützen. In den zugrundeliegenden Daten werden im Vergleich zu früheren Dossiers im Anwendungsgebiet erstmalig Patientinnen und Patienten erfasst, die mit tsDMARDs behandelt werden. Das führt insgesamt zu einer vollständigeren Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung für die vom Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis insgesamt umfasste Population. Mit Stellungnahme wurden jedoch unter Berücksichtigung der aktualisierten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Tofacitinib aus der Fachinformation für die Berechnung der Patientenzahlen neue Anteilswerte vorgelegt. Diese erfolgten auf Basis der durchgeführten Zulassungsstudien von Tofacitinib und wurden im Rahmen eines Addendums zur Nutzenbewertung (Patientenzahlen)⁶ nachbewertet. Insgesamt ist die Berechnung der Anteilswerte auf Basis der klinischen Studien nicht zwingend repräsentativ und darüber hinaus nicht vollständig nachvollziehbar, so dass in der Gesamtschau von unsicheren Daten ausgegangen wird, die jedoch als Annäherung herangezogen werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xeljanz (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt oder Ärztin begonnen werden.

Mit Beginn der Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurden für die Anwendung von Tofacitinib in der Fachinformation unter 4.4 Warnhinweise und

⁶ Addendum des IQWiG zu Patientenzahlen von Tofacitinib (G22-03).

Vorsichtsmaßnahmen neu aufgenommen bzw. diese in Abstimmung mit der EMA aktualisiert. Diese sind bei der Anwendung von Tofacitinib zu berücksichtigen.

Anwendung bei Patienten über 65 Jahre

Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Schwerwiegende VTE-Ereignisse, einschließlich Lungenembolien (LE), einige davon mit tödlichem Verlauf, und tiefe Venenthrombosen (TVT) wurden bei Patienten beobachtet, die Tofacitinib einnahmen. In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde ein dosisabhängig erhöhtes VTE-Risiko unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). In einer exploratorischen Post-hoc-Analyse im Rahmen dieser Studie bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren wurden nachfolgende VTE häufiger bei mit Tofacitinib behandelten Patienten beobachtet, die nach 12-monatiger Behandlung D-Dimer-Werte vom 2-Fachen des oberen Normal-Grenzwerts oder mehr ($\geq 2 \times$ ULN, upper limit of normal) aufwiesen, als bei Patienten, die D-Dimer-Werte $< 2 \times$ ULN hatten. Bei mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten wurde dies nicht festgestellt. Die Interpretation des Ergebnisses ist durch die geringe Anzahl an VTE-Ereignissen und die begrenzte

Verfügbarkeit von D-Dimer-Testergebnissen (Untersuchung nur bei Studienbeginn sowie in Monat 12 und am Ende der Studie) eingeschränkt. Bei Patienten ohne VTE während der Studie waren die mittleren D-Dimer-Werte in allen Behandlungsarmen in Monat 12 signifikant niedriger als bei Studienbeginn. D-Dimer-Werte $\geq 2 \times$ ULN in Monat 12 wurden jedoch bei etwa 30 % der Patienten ohne nachfolgende VTE-Ereignisse beobachtet, was als eingeschränkte Spezifität der D-Dimer-Untersuchung in der Studie zu werten ist.

Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet und Dosierung mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib für die Erhaltungstherapie wird bei Patienten mit CU und bekannten VTE-Risikofaktoren nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). VTE-Risikofaktoren umfassen: frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Myokardinfarkt (in den vorhergehenden 3 Monaten), Herzinsuffizienz, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung, Krebserkrankung. Zusätzliche VTE-Risikofaktoren wie z. B. höheres Lebensalter, Übergewicht ($\text{BMI} \geq 30$), Diabetes, Hypertonie und Rauchen, sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Während der Behandlung mit Tofacitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden. Bei RA-Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte eine Untersuchung der D-Dimer-Werte nach etwa 12 Monaten Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn das Ergebnis des D-Dimer-Tests $\geq 2 \times$ ULN beträgt, ist zu bestätigen, dass der klinische Nutzen die Risiken überwiegt, bevor eine Entscheidung über die Fortsetzung der Behandlung mit Tofacitinib getroffen wird. Patienten mit Anzeichen und

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

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)

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

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

Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

Tofacitinib kann die körpereigene Abwehr gegen Malignome beeinträchtigen.

In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die

50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, ausgenommen NMSC, insbesondere Lungenkarzinom und Lymphom, beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Lungenkarzinome und Lymphome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden auch in anderen klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet. Andere Malignome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Brustkrebs, Melanom, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Bei Patienten über 65 Jahre, Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandeltes, nicht-melanozytäres Hautkrebs) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2022).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Leflunomid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sulfasalazin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, 2 x innerhalb von 7 Tagen oder 1 x alle 7 Tage	52,1 - 104,2	1 - 2	52,1 – 104,2
Certolizumab pegol	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Abatacept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sarilumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Infliximab ⁷	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, 2 x innerhalb von 7 Tagen oder 1 x alle 7 Tage	52,1 - 104,2	1 - 2	52,1 – 104,2
Certolizumab pegol	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Abatacept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Rituximab	1 x an Tag 1 und 15 eines mindestens	2	1 - 2	2 - 4

⁷ Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	182-Tage-Zyklus ⁸			
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sarilumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Infliximab ⁷	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).⁹

⁸ Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Restkrankheitsaktivität vorhanden ist. Ansonsten sollte eine weitere Behandlung so lange hinausgezögert werden, bis die Krankheitsaktivität wieder ansteigt. Daraus ergeben sich maximal 2 Zyklen innerhalb eines Jahres.

⁹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage /Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder				
	11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
ggf. Methotrexat	7,5 mg -	7,5 mg	1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a					
Methotrexat	7,5 mg -	7,5 mg	1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg
Leflunomid	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Sulfasalazin	1 000 mg -	2 000 mg	4 x 500 mg -	365	1 460 x 500 mg -
	1 500 mg	3 000 mg	6 x 500 mg	365	2 190 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b					
Monotherapien					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder				
	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Kombinationstherapien mit Methotrexat					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage /Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Methotrexat	7,5 mg -	7,5 mg	1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder				
	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12,0	12,0 x 50 mg
Abatacept	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52,1	52,1 x 125 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Infliximab	3 mg/kg KG (231 mg) -	231 mg -	3 x 100 mg -	6,5	19,5 x 100 mg -
	7,5mg/kg KG (577,5 mg)	577,5 mg	6 x 100 mg		39 x 100 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c					
Monotherapien					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder				
	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage /Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Kombinationstherapien mit Methotrexat					
Methotrexat	7,5 mg -	7,5 mg	1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	52,1	104,2 x 10 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder				
	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Abatacept	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52,1	52,1 x 125 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Infliximab	3 mg/kg KG (231 mg) -	231 mg - 577,5 mg	3 x 100 mg -	6,5	19,5 x 100 mg -
	7,5mg/kg KG (577,5 mg)		6 x 100 mg		39 x 100 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Rituximab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1.400 mg	2 - 4	2 x 1400 mg - 4 x 1.400 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	3 134,85 €	1,77 €	0,00 €	3 133,08 €
Tofacitinib 11 mg	91 RET	3 134,85 €	1,77 €	0,00 €	3 133,08 €
Methotrexat 7,5 mg ¹⁰	30 TAB	33,71 €	1,77 €	1,77 €	30,17 €
Methotrexat 10 mg ¹⁰	30 TAB	41,59 €	1,77 €	2,40 €	37,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abatacept 125 mg	12 PEN	4 645,64 €	1,77 €	262,02 €	4 381,85 €
Adalimumab 40 mg ¹⁰	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Baricitinib 4 mg	98 FTA	4 078,70 €	1,77 €	229,65 €	3 847,28 €
Certolizumab pegol 200 mg ¹⁰	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Etanercept 25 mg ¹⁰	24 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Etanercept 50 mg ¹⁰	12 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Golimumab 50 mg ¹⁰	3 IFE	2 605,92 €	1,77 €	0,00 €	2 604,15 €
Infliximab 100 mg ¹⁰	5 PIK	3 490,53 €	1,77 €	280,08 €	3 208,68 €
Leflunomid 10 mg ¹⁰	100 FTA	180,14 €	1,77 €	13,36 €	165,01 €
Leflunomid 20 mg ¹⁰	100 FTA	280,59 €	1,77 €	21,30 €	257,52 €
Methotrexat 7,5 mg ¹⁰	30 TAB	33,71 €	1,77 €	1,77 €	30,17 €
Methotrexat 10 mg ¹⁰	30 TAB	41,59 €	1,77 €	2,40 €	37,42 €
Rituximab 1 400 mg	1 ILO	2 992,27 €	1,77 €	167,60 €	2 822,90 €
Sarilumab 200 mg	6 ILO	4 216,37 €	1,77 €	237,51 €	3 977,09 €
Sulfasalazin 500 mg ¹⁰	300 FMR	78,19 €	1,77 €	5,29 €	71,13 €
Tocilizumab 162 mg	12 ILO	5 505,74 €	1,77 €	311,14 €	5 192,83 €
Upadacitinib 15 mg	90 RET	3 714,49 €	1,77 €	0,00 €	3 712,72 €
Abkürzungen: FMR = Filmtabletten magensaftresistent; FTA = Filmtabletten; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; RET = Retardtabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. Februar 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation

¹⁰ Festbetrag

regelmäßig Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Diagnostik auf Tuberkulose

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b bzw. c (Abatacept, Adalimumab, Baricitinib, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Sarilumab, Tocilizumab, Upadacitinib) fallen regelmäßig Kosten zur Untersuchung sowohl auf aktive, als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Tofacitinib ebenfalls erforderlich. Da für die Patientenpopulationen b und c kein regelmäßiger Unterschied hinsichtlich des Tests auf Tuberkulose zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen im Beschluss für die Patientengruppen b und c verzichtet. Für Patientenpopulation a hingegen besteht ein regelmäßiger Unterschied zwischen den anfallenden Diagnosekosten zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sodass diese folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Rituximab oder Upadacitinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab und Tocilizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen nicht erforderlich, fallen jedoch bei der Anwendung von Tofacitinib als zu bewertendes Arzneimittel regelmäßig an.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹¹. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelmäßig zwischen dem zu bewertenden

¹¹ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Tofacitinib				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Tofacitinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab Upadacitinib	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Tofacitinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab Upadacitinib	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €
Tofacitinib Abatacept	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Adalimumab Baricitinib	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹²	1	5,50 €	5,50 €

¹² Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Certolizumab Pegol	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Upadacitinib	HBV-DNA (GOP 32823) ¹³	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat zuletzt in seiner Sitzung am 25. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib beim G-BA eingereicht.

¹³ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. August 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tofacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 11. Januar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten (Patientenzahlen) beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum (Patientenzahlen) wurde dem G-BA am 28. Januar 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen (Patientenzahlen)
AG § 35a	18. Januar 2022 1. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Tofacitinib (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13): Rheumatoide Arthritis, vorbehandelte Patienten, Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**
 - 1. Die Angaben zu Tofacitinib in der Fassung des Beschlusses vom 1. November 2018 (BAnz AT 10.12.2018 B4) werden aufgehoben.**
 - 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tofacitinib wie folgt ergänzt:**

Tofacitinib

Beschluss vom: 17. Februar 2022

In Kraft getreten am: 17. Februar 2022

BAnz AT 22.03.2022 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. März 2017):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

b2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

c1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib als Monotherapie) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

c2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-115), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine Daten vorgelegt.

a2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine Daten vorgelegt.

b1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine Daten vorgelegt.

b2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen:		

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Es liegen keine relevanten Daten vor.

c1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine Daten vorgelegt.

c2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Es wurden keine Daten vorgelegt.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen (a1+a2)

ca. 2 500 – 10 200 Patientinnen und Patienten

b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen (b1+b2)

ca. 18 500 – 62 000 Patientinnen und Patienten

c) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen (c1+c2)

ca. 6 100 – 21 300 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xeljanz (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt oder Ärztin begonnen werden.

Mit Beginn der Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurden für die Anwendung von Tofacitinib in der Fachinformation unter 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen neu aufgenommen bzw. diese in Abstimmung mit der EMA aktualisiert. Diese sind bei der Anwendung von Tofacitinib zu berücksichtigen.

Anwendung bei Patienten über 65 Jahre

Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Schwerwiegende VTE-Ereignisse, einschließlich Lungenembolien (LE), einige davon mit tödlichem Verlauf, und tiefe Venenthrombosen (TVT) wurden bei Patienten beobachtet, die Tofacitinib einnahmen. In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde ein dosisabhängig erhöhtes VTE-Risiko unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). In einer exploratorischen Post-hoc-Analyse im Rahmen dieser Studie bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren wurden nachfolgende VTE häufiger bei mit Tofacitinib behandelten Patienten beobachtet, die nach 12-monatiger Behandlung D-Dimer-Werte vom 2-Fachen des oberen Normal-Grenzwerts oder mehr ($\geq 2 \times \text{ULN}$, upper limit of normal) aufwiesen, als bei Patienten, die D-Dimer-Werte $< 2 \times \text{ULN}$ hatten. Bei mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten wurde dies nicht festgestellt. Die Interpretation des Ergebnisses ist durch die geringe Anzahl an VTE-Ereignissen und die begrenzte Verfügbarkeit von D-Dimer-Testergebnissen (Untersuchung nur bei Studienbeginn sowie in Monat 12 und am Ende der Studie) eingeschränkt. Bei Patienten ohne VTE während der Studie waren die mittleren D-Dimer-Werte in allen Behandlungsarmen in Monat 12 signifikant niedriger als bei Studienbeginn. D-Dimer-Werte $\geq 2 \times \text{ULN}$ in Monat 12 wurden jedoch bei etwa

30 % der Patienten ohne nachfolgende VTE-Ereignisse beobachtet, was als eingeschränkte Spezifität der D-Dimer-Untersuchung in der Studie zu werten ist. Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet und Dosierung mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib für die Erhaltungstherapie wird bei Patienten mit CU und bekannten VTE-Risikofaktoren nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). VTE-Risikofaktoren umfassen: frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Myokardinfarkt (in den vorhergehenden 3 Monaten), Herzinsuffizienz, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung, Krebserkrankung. Zusätzliche VTE-Risikofaktoren wie z. B. höheres Lebensalter, Übergewicht (BMI \geq 30), Diabetes, Hypertonie und Rauchen, sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Während der Behandlung mit Tofacitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden. Bei RA-Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte eine Untersuchung der D-Dimer-Werte nach etwa 12 Monaten Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn das Ergebnis des D-Dimer-Tests \geq 2 \times ULN beträgt, ist zu bestätigen, dass der klinische Nutzen die Risiken überwiegt, bevor eine Entscheidung über die Fortsetzung der Behandlung mit Tofacitinib getroffen wird. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet oder Dosierung abzusetzen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)

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

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

Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

Tofacitinib kann die körpereigene Abwehr gegen Malignome beeinträchtigen. In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, ausgenommen NMSC, insbesondere Lungenkarzinom und Lymphom, beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Lungenkarzinome und Lymphome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden auch in anderen klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet. Andere Malignome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Brustkrebs, Melanom, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Bei Patienten über 65 Jahre, Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich

behandelter, nicht-melanozytärer Hautkrebs) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 747,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1:	
Leflunomid	602,29 € - 939,95 €
Sulfasalazin	346,17 € - 519,25 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

a2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
Methotrexat	52,40 € - 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 799,99 € - 12 877,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a2:	
Methotrexat	52,40 € - 129,97 €
Leflunomid	602,29 € - 939,95 €
Sulfasalazin	346,17 € - 519,25 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

b1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 673,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1:	
Adalimumab	11 435,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 541,81 €
Baricitinib	14 329,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 435,56 €
Certolizumab Pegol	11 435,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 541,81 €
Etanercept	11 413,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 519,90 €
Sarilumab	17 300,34 €
Tocilizumab	22 545,54 €
Upadacitinib	15 057,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 163,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

b2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
Methotrexat	52,40 € - 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 725,55 € - 12 803,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2:	
Abatacept	19 024,53 €
Methotrexat	52,40 € - 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 183,33 € - 19 260,90 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Adalimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 435,41 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 11 594,21 € - 11 671,78 €
Baricitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14 329,16 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 14 487,95 € - 14 565,53 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 435,41 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 11 594,21 € - 11 671,78 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 413,50 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 11 572,30 € - 11 649,87 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	10 416,60 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 10 575,40 € - 10 652,97 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12 513,85 € - 25 027,70 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 12 672,65 € - 25 264,08 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17 300,34 € 52,40 € - 129,97 € 17 352,74 € - 17 430,31 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22 545,54 € 52,40 € - 129,97 € 22 597,94 € - 22 675,51 €
Upadacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15 057,14 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 15 215,94 € - 15 293,51 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

c1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12 566,75 € 106,40 € 12 673,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c1:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 435,41 € 106,40 € 11 541,81 €
Baricitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14 329,16 € 106,40 € 14 435,56 €
Certolizumab Pegol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 435,41 € 106,40 € 11 541,81 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 413,50 € 106,40 € 11 519,90 €
Sarilumab	17 300,34 €
Tocilizumab	22 545,54 €
Upadacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15 057,14 € 106,40 € 15 163,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

c2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12 566,75 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 12 725,55 € - 12 803,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c2:	
Abatacept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19 024,53 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 19 183,33 € - 19 260,90 €
Adalimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 435,41 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 11 594,21 € - 11 671,78 €
Baricitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14 329,16 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 14 487,95 € - 14 565,53 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 435,41 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 11 594,21 € - 11 671,78 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 413,50 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 11 572,30 € - 11 649,87 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	10 416,60 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 10 575,40 € - 10 652,97 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12 513,85 € - 25 027,70 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 12 672,65 € - 25 264,08 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17 300,34 € 52,40 € - 129,97 € 17 352,74 € - 17 430,31 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22 545,54 € 52,40 € - 129,97 € 22 597,94 € - 22 675,51 €
Upadacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15 057,14 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 15 215,94 € - 15 293,51 €
Rituximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	5 645,80 € - 11 291,60 € 52,40 € - 129,97 € 106,40 € 5 804,60 € - 11 527,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2:				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c2:				

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 - 4	142 - 284,00 €
Infliximab			6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tofacitinib**

**(neue wissenschaftliche Erkenntnisse [§ 13]: Rheumatoide Arthritis, vorbehandelte Patienten,
Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat)**

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Januar 2022 (BAnz AT 09.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Tofacitinib in der Fassung des Beschlusses vom 1. November 2018 (BAnz AT 10.12.2018 B4) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tofacitinib wie folgt ergänzt:

Tofacitinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. März 2017):

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt



- a2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

- b1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichtelgnung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

- b2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Gollimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

- c1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichtelgnung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib als Monotherapie) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

- c2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Gollimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt



Studienergebnisse nach Endpunkten:*

- a1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine Daten vorgelegt.

- a2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine Daten vorgelegt.

- b1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-115), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine Daten vorgelegt.

- b2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Es liegen keine relevanten Daten vor.

- c1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichtelgnung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine Daten vorgelegt.

- c2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine Daten vorgelegt.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen (a1 + a2)
ca. 2 500 bis 10 200 Patientinnen und Patienten
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen (b1 + b2)
ca. 18 500 bis 62 000 Patientinnen und Patienten
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen (c1 + c2)
ca. 6 100 bis 21 300 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xeljanz (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u. a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen. Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt oder Ärztin begonnen werden.

Mit Beginn der Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurden für die Anwendung von Tofacitinib in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen neu aufgenommen bzw. diese in Abstimmung mit der EMA aktualisiert. Diese sind bei der Anwendung von Tofacitinib zu berücksichtigen.

Anwendung bei Patienten über 65 Jahre

Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Schwerwiegende VTE-Ereignisse, einschließlich Lungenembolien (LE), einige davon mit tödlichem Verlauf, und tiefe Venenthrombosen (TVT) wurden bei Patienten beobachtet, die Tofacitinib einnahmen. In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde ein dosisabhängig erhöhtes VTE-Risiko unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1



der Fachinformation). In einer exploratorischen Post-hoc-Analyse im Rahmen dieser Studie bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren wurden nachfolgende VTE häufiger bei mit Tofacitinib behandelten Patienten beobachtet, die nach 12-monatiger Behandlung D-Dimer-Werte vom 2-fachen des oberen Normal-Grenzwerts oder mehr ($\geq 2 \times \text{ULN}$, upper limit of normal) aufwiesen, als bei Patienten, die D-Dimer-Werte $< 2 \times \text{ULN}$ hatten. Bei mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten wurde dies nicht festgestellt. Die Interpretation des Ergebnisses ist durch die geringe Anzahl an VTE-Ereignissen und die begrenzte Verfügbarkeit von D-Dimer-Testergebnissen (Untersuchung nur bei Studienbeginn sowie in Monat 12 und am Ende der Studie) eingeschränkt. Bei Patienten ohne VTE während der Studie waren die mittleren D-Dimer-Werte in allen Behandlungsarmen in Monat 12 signifikant niedriger als bei Studienbeginn. D-Dimer-Werte $\geq 2 \times \text{ULN}$ in Monat 12 wurden jedoch bei etwa 30 % der Patienten ohne nachfolgende VTE-Ereignisse beobachtet, was als eingeschränkte Spezifität der D-Dimer-Untersuchung in der Studie zu werten ist. Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet und Dosierung mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib für die Erhaltungstherapie wird bei Patienten mit CU und bekannten VTE-Risikofaktoren nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). VTE-Risikofaktoren umfassen: frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Myokardinfarkt (in den vorhergehenden drei Monaten), Herzinsuffizienz, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung, Krebserkrankung. Zusätzliche VTE-Risikofaktoren wie z. B. höheres Lebensalter, Übergewicht ($\text{BMI} \geq 30$), Diabetes, Hypertonie und Rauchen sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Während der Behandlung mit Tofacitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden. Bei RA-Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte eine Untersuchung der D-Dimer-Werte nach etwa 12 Monaten Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn das Ergebnis des D-Dimer-Tests $\geq 2 \times \text{ULN}$ beträgt, ist zu bestätigen, dass der klinische Nutzen die Risiken überwiegt, bevor eine Entscheidung über die Fortsetzung der Behandlung mit Tofacitinib getroffen wird. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet oder Dosierung abzusetzen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)

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

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

Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

Tofacitinib kann die körpereigene Abwehr gegen Malignome beeinträchtigen. In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, ausgenommen NMSC, insbesondere Lungenkarzinom und Lymphom, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Lungenkarzinome und Lymphome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden auch in anderen klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet. Andere Malignome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Brustkrebs, Melanom, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Bei Patienten über 65 Jahre, Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandeltes, nicht melanozytäres Hautkrebs) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 747,60 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1:	
Leflunomid	602,29 € – 939,95 €
Sulfasalazin	346,17 € – 519,25 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2022)

- a2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 799,99 € – 12 877,57 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a2:

Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
Leflunomid	602,29 € – 939,95 €
Sulfasalazin	346,17 € – 519,25 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2022)

- b1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 673,15 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1:

Adalimumab	11 435,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 541,81 €
Baricitinib	14 329,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 435,56 €
Certolizumab Pegol	11 435,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 541,81 €
Etanercept	11 413,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 519,90 €
Sarilumab	17 300,34 €
Tocilizumab	22 545,54 €
Upadacitinib	15 057,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 163,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2022)



- b2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 725,55 € – 12 803,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2:	
Abatacept	19 024,53 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 183,33 € – 19 260,90 €
Adalimumab	11 435,41 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 594,21 € – 11 671,78 €
Baricitinib	14 329,16 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 487,95 € – 14 565,53 €
Certolizumab Pegol	11 435,41 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 594,21 € – 11 671,78 €
Etanercept	11 413,50 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 572,30 € – 11 649,87 €
Golimumab	10 416,60 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	10 575,40 € – 10 652,97 €
Infliximab	12 513,85 € – 25 027,70 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 672,65 € – 25 264,08 €
Sarilumab	17 300,34 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
Gesamt	17 352,74 € – 17 430,31 €
Tocilizumab	22 545,54 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
Gesamt	22 597,94 € – 22 675,51 €
Upadacitinib	15 057,14 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 215,94 € – 15 293,51 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2022)



- c1) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 673,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c1:	
Adalimumab	11 435,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 541,81 €
Baricitinib	14 329,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 435,56 €
Certolizumab Pegol	11 435,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 541,81 €
Etanercept	11 413,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 519,90 €
Sarilumab	17 300,34 €
Tocilizumab	22 545,54 €
Upadacitinib	15 057,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 163,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

- c2) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen; Tofacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 725,55 € – 12 803,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c2:	
Abatacept	19 024,53 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 183,33 € – 19 260,90 €
Adalimumab	11 435,41 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 594,21 € – 11 671,78 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient
Baricitinib	14 329,16 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 487,95 € – 14 565,53 €
Certolizumab Pegol	11 435,41 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 594,21 € – 11 671,78 €
Etanercept	11 413,50 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 572,30 € – 11 649,87 €
Gollimumab	10 416,60 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	10 575,40 € – 10 652,97 €
Infliximab	12 513,85 € – 25 027,70 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 672,65 € – 25 264,08 €
Sarilumab	17 300,34 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
Gesamt	17 352,74 € – 17 430,31 €
Tocilizumab	22 545,54 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
Gesamt	22 597,94 € – 22 675,51 €
Upadacitinib	15 057,14 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 215,94 € – 15 293,51 €
Rituximab	5 645,80 € – 11 291,60 €
Methotrexat	52,40 € – 129,97 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	5 804,60 € – 11 527,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
--------------------------	------------------	----------------	------------------------------------	------------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

entfällt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2:

Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €
------------	---	------	-----	----------

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c2:

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 – 4	142,00 € – 284,00 €
Infliximab			6,5	461,50 €



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Tofacitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung (Patientenzahlen) wurde dem G-BA am 28. Januar 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung (Patientenzahlen) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13): Rheumatoide Arthri



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13): Rheumatoide Arthritis, vorbehandelte Patienten, Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tofacitinib
- **Handelsname:** Xeljanz
- **Therapeutisches Gebiet:** Rheumatoide Arthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 5 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-723)

Modul 1

(pdf 298,39 kB)

Modul 2

(pdf 238,84 kB)

Modul 3

(pdf 1,02 MB)

Modul 4

(pdf 55,50 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/731/>

01.12.2021 - Seite 1 von 5

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 4,32 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tofacitinib (Xeljanz®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

- bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

- Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Stand der Information: Mai 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,01 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2021
 - Mündliche Anhörung: 10.01.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tofacitinib - 2021-09-01-D-723*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.05.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.05.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.09.2021 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Januar 2022 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tofacitinib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	22.12.2021
Novartis Pharma GmbH	09.12.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	16.12.2021
Galapagos Biopharma Germany GmbH	17.12.2021
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	20.12.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2021
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.12.2021
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie; Prof. Krüger	22.12.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Herr Dr. Meng	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hsieh	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Schmitter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Genet	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Frau Dr. Kröger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Nguyen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Steinebach	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Leitwein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Ederle	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Herr Bahr	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie; Prof. Krüger						
Herr Prof. Dr. Krüger	nein	ja	ja	nein	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	22. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Tofacitinib/XELJANZ®
Stellungnahme von	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Tofacitinib (XELJANZ®) gehört zur Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren und ist ein selektiver Inhibitor der Januskinasen JAK1, JAK2 und JAK3. Durch die selektive Blockade der Signalvermittlung dieser Kinasen reduziert Tofacitinib die Entzündung und damit die Symptome der rheumatoiden Arthritis (RA) (1).</p> <p>Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (1).</p> <p>Die Erstzulassung von Tofacitinib erfolgte am 22. März 2017. Im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V erkannte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Tofacitinib in diesem Anwendungsgebiet am 19. Oktober 2017 in allen drei Teilpopulationen keinen Zusatznutzen an und befristete den Beschluss für die Teilpopulation B (ts/bDMARD-naive Patienten) bis zum</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tofacitinib aufgrund eines Antrages wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach §13 (5. Kapitel § 13 Abs.1 Satz 1 VerfO).</p> <p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf das folgende Anwendungsgebiet zur „Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden sechs Patientengruppen unterschieden:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>01. Mai 2018. In der erneuten Nutzenbewertung nach Befristung sah der G-BA ebenfalls keinen Zusatznutzen in dieser Teilpopulation (2, 3).</p> <p>Der G-BA hat am 18. März 2021 die erneute Nutzenbewertung von Tofacitinib in der Indikation RA nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) veranlasst. Diese erneute Nutzenbewertung wird durchgeführt auf der Grundlage einer dem aktuellen allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie ORAL SURVEILLANCE (A3921133). Für die Dossiererstellung sollte gemäß G-BA die gesamte vorhandene Evidenz zum Wirkstoff Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet der RA, einschließlich der in früheren Verfahren bereits bewerteten Studien, vollumfänglich aufbereitet werden (4)</p> <p>Das Ziel dieser erneuten Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im oben genannten Anwendungsgebiet.</p> <p>Die RA ist eine chronische Erkrankung und das Behandlungsziel ist eine vollständige klinische Remission oder alternativ, falls dieses Ziel für den Patienten nicht erreichbar ist, eine niedrige Krankheitsaktivität. Diese</p>	<p><u>Patientengruppe a1)</u> Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurden vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe a2)</u> Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurden vom G-BA alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ziele erreichen allerdings nur zwei Drittel aller RA-Patienten (5, 6). Ungefähr 20-30 % der RA-Patienten sind refraktär und sprechen nicht auf die aktuellen Therapieoptionen an (6, 7). Folglich kann mit den verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung der RA nur für einen Teil aller RA-Patienten eine stabile Krankheitskontrolle erreicht werden.</p> <p>Bei der RA besteht – trotz der Fortschritte in der Therapie – weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf für Therapieoptionen, die zielgerichtet in den zugrundeliegenden Pathomechanismus der RA eingreifen, die die Krankheitsaktivität kontrollieren und mögliche Schübe und Organschädigungen reduzieren oder vermeiden und die Therapietreue erhöhen.</p> <p>Für die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen A (Patienten mit angezeigter csDMARD-Therapie) und C (ts/bDMARD-erfahrene Patienten) liegt keine bewertungsrelevante Evidenz vor. Daher ist hier kein Zusatznutzen belegt.</p> <p>Für die Teilpopulation B (ts/bDMARD-naive Patienten) liegen mit den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zwei direkt zur ZVT vergleichende RCT vor, die für die Nutzenbewertung auch meta-analysiert wurden.</p> <p>Mit der Studie ORAL SURVEILLANCE, in die RA-Patienten im Alter von mindestens 50 Jahren und gleichzeitig mit mindestens einem</p>	<p>Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b1)</u> Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurden vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung bDMARDs oder tsDMARDs (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b2)</u> Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurden vom G-BA bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kardiovaskulären Risikofaktor eingeschlossen wurden, liegen neue wissenschaftliche Ergebnisse für einen Teil der Patienten aus der Teilpopulation B vor. Sowohl Pfizer als auch das IQWiG haben die Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, da das Patientenkollektiv aufgrund der spezifischen Einschlusskriterien nicht relevant für die Versorgung in Deutschland ist. Gemäß der Empfehlung des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) vom 5. Juli 2021 und der daraus resultierenden Änderung in Sektion „4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation am 24. August 2021 sollte Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben, bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (8, 9).</p> <p>Die mit dieser Stellungnahme vorgelegten Analysen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zu uneingeschränkt mit Tofacitinib zu behandelnden RA-Patienten, bestätigen in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie Lebensqualität die im Dossier vorgelegte Meta-Analyse. Es konnten auch in den aktuellen Analysen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile einer Behandlung mit Tofacitinib+MTX gegenüber einer Behandlung mit Adalimumab+MTX</p>	<p>Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bewertbaren Daten vorgelegt, die sich für die Fragestellung der erneuten Nutzenbewertung eignen. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe c1)</u> Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurde vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung ein Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib als Monotherapie) in Abhängigkeit von der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gezeigt werden. Auch in der Kategorie der Nebenwirkungen lässt sich für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX kein Vor- oder Nachteil ableiten. Daher ergibt sich für die Teilpopulation B insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen.</p> <p>In dieser Stellungnahme geht Pfizer auf die Anmerkungen des IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu den folgenden Themen ein:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden können• Vorliegen bewertungsrelevanter Daten• Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	<p><u>Patientengruppe c2)</u></p> <p>Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurde vom G-BA der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.38; Z.2-9	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation <u>Anmerkung des IQWiG:</u> <i>„Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4 der Fachinformation [30] genannten besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ergeben sich in der realen Versorgung allerdings weniger Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe auch Abschnitt 3.2.6). Angaben hierzu fehlen in Modul 3 A und zusätzliche Daten wären für die Abschätzung der Patientenzahlen erforderlich.</i></p> <p><i>Es ist zu beachten, dass sich bei Berücksichtigung der aufgeführten Verordnungseinschränkungen auch die Anteilswerte, die auf Grundlage der Kerndokumentation berechnet wurden, entsprechend ändern könnten.“</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u> Pfizer legt im Folgenden weitere Informationen zu Patientenzahlen vor. Eine Abschätzung des Anteils der Patienten mit RA in Deutschland, welche uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden können, ist aufgrund fehlender repräsentativer und valider Daten schwierig. Daten zu den Anteilen einzelner Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 65 Jahre 	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier unter Berücksichtigung aktueller Quellen zur Prävalenz stützen. In den zugrundeliegenden Daten werden im Vergleich zu früheren Dossiers im Anwendungsgebiet erstmalig Patientinnen und Patienten erfasst, die mit tsDMARDs behandelt werden. Das führt insgesamt zu einer vollständigeren Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung für die vom Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis insgesamt umfasste Population. Mit Stellungnahme wurden jedoch unter Berücksichtigung der aktualisierten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Tofacitinib aus der Fachinformation für die Berechnung der Patientenzahlen neue Anteilswerte vorgelegt. Diese erfolgten auf Basis der durchgeführten Zulassungsstudien von Tofacitinib und wurden im Rahmen eines Addendums zur Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • ehemalige oder aktive Raucher • kardiovaskuläre Risikofaktoren • Risikofaktoren für maligne Erkrankungen <p>liegen zwar teilweise für Patienten mit RA in Deutschland vor, inwieweit diese Anteile allerdings auf die Zielpopulation von Tofacitinib, nämlich erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, bzw. auf die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen A, B und C übertragbar sind, ist derzeit nicht valide abschätzbar.</p> <p>Die größte Limitation von entsprechenden Anteilswerten aus der Literatur besteht somit darin, dass zwar einzelne Angaben zu prozentualen Anteilen von Patienten mit einem Risikofaktor oder in einer bestimmten Altersgruppe berichtet werden, aber keine Angaben zu RA-Patienten mit einer Kombination aus verschiedenen Merkmalen, sowohl bzgl. der Krankheitscharakteristika als auch bzgl. der genannten Risikofaktoren gemäß Fachinformation, existieren. Da für die einzelnen Risikofaktoren Alter, Raucherstatus, kardiovaskuläres Risiko und Krebsrisiko aber insgesamt eine hohe Assoziation besteht, ist anzunehmen, dass es viele Patienten in der Zielpopulation in Deutschland gibt, bei denen mehrere dieser</p>	<p>(Patientenzahlen)¹ nachbewertet. Insgesamt ist die Berechnung der Anteilswerte auf Basis der klinischen Studien nicht zwingend repräsentativ und darüber hinaus nicht vollständig nachvollziehbar, so dass in der Gesamtschau von unsicheren Daten ausgegangen wird, die jedoch als Annäherung herangezogen werden.</p>

¹ Addendum des IQWiG zu Patientenzahlen von Tofacitinib (G22-03).

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Faktoren gleichzeitig zutreffen.</p> <p>Zur vollständigen Beschreibung der Patientenpopulation in Deutschland, welche uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden kann, wären repräsentative patientenindividuelle Daten nötig, um alle Charakteristika der Teilpopulationen (u.a. Krankheitsschwere, Krankheitsaktivität und Vorbehandlung) mit den vom PRAC definierten Kriterien (Alter, Raucherstatus, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Risikofaktoren für Malignome) bei RA-Patienten in Deutschland in einer gemeinsamen Gesamtmenge angeben zu können. Solche Daten sind derzeit nicht verfügbar und somit kann der Anteil der Patientenpopulation nur annäherungsweise auf verschiedenen Datengrundlagen geschätzt werden.</p> <p>Hinweise zu Anteilswerten ergeben sich z.B. aus den folgenden Quellen:</p> <p>1. Epidemiologische Daten aus verschiedenen Analysen und Beobachtungsstudien</p> <p>In der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) sind über 60% aller RA-Patienten über 60 Jahre alt und in einer Publikation zu einer Beobachtungsstudie aus Schweden wird der Anteil von Patienten über 65 Jahren mit mehr als 50% angegeben (10, 11). Zum Raucherstatus liegen ältere</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten aus einer Beobachtungsstudie in Deutschland (Rekrutierungszeitraum 2000 – 2001) vor, nach denen nur etwa die Hälfte aller RA-Patienten nie geraucht hat (12).</p> <p>Des Weiteren konnte durch eine GKV-Datenanalyse zu Komorbiditäten bei RA-Patienten bei 1,4% der RA-Patienten ein Myokardinfarkt festgestellt werden, aber nur bei 0,8% in der Kontrollkohorte. Außerdem wurde in derselben GKV-Datenanalyse ein numerisch erhöhtes Risiko für solide Tumore (ohne Metastasen) von 13,1% gegenüber 11,7% in der Kontrollkohorte berichtet. In dieser Studie werden aber keine vollständigen Informationen zur Korrelation der jeweiligen Risikofaktoren sowie zu überschneidenden Anteilen der einzelnen Risikofaktoren berichtet (13). Es ist lediglich ersichtlich, dass RA-Patienten über 65 Jahre einen höheren Anteil an kardiovaskulären und onkologischen Komorbiditäten und Risikofaktoren aufweisen als jüngere Gruppen (13). Insgesamt bleibt noch festzuhalten, dass die Definitionen und die Erhebung von kardiovaskulären Risikofaktoren in der Literatur sehr heterogen sind, da diese von der Art der Datenerhebung, der Sicherheit der Diagnosen zu Risikofaktoren und der Repräsentativität der in eine konkrete Studie eingeschlossenen Patientenpopulation abhängt. Dies führt zu teilweise sehr großen Spannen und entsprechend großen Unsicherheiten der jeweiligen Anteile.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Klinische Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY</p> <p>Für die klinischen Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY stehen Pfizer patientenindividuelle Daten zur Verfügung, aus denen prozentuale Anteile bestimmt werden können. Allerdings besteht hierbei die Einschränkung, dass die Studienpopulationen u.a. aufgrund der spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien nicht zwingend repräsentativ für die RA-Population in Deutschland sind, und deswegen die tatsächlichen prozentualen Anteile mit Unsicherheiten behaftet sind. In den Studien ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY waren z.B. 17,3% (124/717) bzw. 13,4% (154 / 1146) aller eingeschlossenen Patienten ≥ 65 Jahre alt. Pfizer berichtet diese Anteile trotzdem als beste verfügbare Evidenz, um zumindest einen näherungsweisen Prozentsatz für die Patienten in Deutschland, die uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden können, abzuschätzen.</p> <p>Bei Anwendung aller genannten Risikofaktoren, inklusive der jeweiligen Überschneidungen mehrerer Faktoren, auf die Studienpopulationen ergeben sich für die Patienten, die uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden können, Anteilswerte von 27,5% (112/408 Patienten) der für das Nutzendossier herangezogenen Studienpopulation in der Studie</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ORAL STANDARD und 36,9% (281/762 Patienten) in der Studie ORAL STRATEGY.</p> <p>Zusammenfassung: Pfizer legt weitere Informationen zu Patientenzahlen aus verschiedenen Quellen inklusive klinischer Studien vor. Pfizer möchte verdeutlichen, dass die Abgrenzung schwierig ist und verfügbare Daten mit Unsicherheiten behaftet sind. Sie können jedoch dabei helfen eine Abschätzung für die Anzahl der Patienten in Deutschland vorzunehmen, die uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden können.</p>	
S. 26Z. 13 ff.	<p>Vorliegen bewertungsrelevanter Daten <u>Anmerkung des IQWiG:</u> <i>„Der pU hat keine Informationen für die Teilpopulation Other zur Verfügung gestellt, die eine Beurteilung ermöglicht, in welchem Umfang die genannten Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind. [...] Es wäre dem pU aber möglich, entsprechende Teilpopulationen zu bilden.“</i></p>	<p>Die Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD waren Gegenstand der vorherigen Nutzenbewertung und eignen sich ohne Neuzuschnitt der Patientenpopulationen gegenüber der früheren Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der nun vorhandenen Einschränkungen in der Anwendung von Tofacitinib nicht für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen der Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach §13 VerfO. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden für diejenigen Teilpopulationen, die aus Sicht des</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19 Z. 15- 20	<p><i>„Die beiden Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind zwar relevant, für sie liegen jedoch keine geeigneten Auswertungen vor. Die in Modul 4 A vorliegenden Auswertungen zur Gesamtpopulation und zu der Teilpopulation Other sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib geeignet, da in beiden Populationen in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten enthalten sind, für die Tofacitinib nur indiziert ist, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.“</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Die Abgrenzung der Patientenpopulation, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommt, ist auf Basis der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY nur teilweise möglich. Tofacitinib kann bei Patienten unter 65 Jahren, ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren und ohne erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen sowie bei Patienten, die niemals Raucher waren, angewendet werden, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben (1)</p> <p>Die Patientenpopulation „Other“, für die im Rahmen der Subgruppenanalysen Ergebnisse im Dossier vorgelegt wurden, besteht aus denjenigen Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ORAL SURVEILLANCE nicht</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmers unter Berücksichtigung der mit Stand September 2021 neuen Vorgaben der Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, Auswertungen der Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD nachgereicht. Diese eignen sich in ihrer vorgelegten Aufarbeitung jedoch nicht für die Beantwortung der Fragestellung der Neubewertung, da die Vorgaben der Modulvorlagen für die nachgereichten Analysen nicht erfüllt wurden.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprochen haben. Da das PRAC in seiner Empfehlung zur Einschränkung der Patientenpopulation nicht exakt dieselben Kriterien gewählt hat, bestehen hier Abweichungen zwischen der dargestellten Population „Other“ und den Patienten, welche uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden können. Dies konnte im Dossier nicht mehr berücksichtigt werden, da die finale Fachinformation mit den entsprechenden Änderungen in Abschnitt 4.4 erst am 24. August. 2021 vorlag.</p> <p>Für die vorliegende Stellungnahme wurde versucht diejenigen Patienten, welche uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden können, in den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY genauer einzugrenzen. Auf Basis der zu Baseline erhobenen Merkmale wurden folgende Patienten aus der Analyse ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥65 Jahre • Raucher oder ehemaliger Raucher • kardiovaskuläre Risikofaktoren (HDL <40 mg/dl, Bluthochdruck, Diabetes, vorangegangener Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung eines Angehörigen ersten Grades, LDL >190 mg/dl) • aktuelles oder zurückliegendes Malignom (außer erfolgreich 	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandeltem NMSC).</p> <p>Diese Auswahl stellt die bestmögliche Näherung auf Basis der verfügbaren Daten dar.</p> <p>Es werden Analysen für die Population der Patienten vorgelegt, die für eine Behandlung mit Tofacitinib uneingeschränkt in Frage kommen. Es werden außerdem Forest Plots für alle Endpunkte, die in beiden Studien erhoben wurden (Remission, niedrige Krankheitsaktivität, Fatigue, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität, geschwollene und druckschmerzhaft Gelenke, körperlicher Funktionsstatus und Gesundheitszustand), vorgelegt. Für Endpunkte, die nur in einer der Studien erhoben wurden (EQ-5D VAS [nur in ORAL STRATEGY erhoben] und MOS Schlafscore [nur in ORAL STANDARD erhoben]), erfolgt eine tabellarische Darstellung. Diese finden sich am Ende des vorliegenden Dokuments, die zugehörigen Subgruppenanalysen sind in einem separaten Dokument abgelegt (14).</p> <p>Es zeigt sich ein vergleichbares Bild der Ergebnisse in der Gesamtpopulation der Studien sowie der Population „Other“. Bezüglich der Wirksamkeit zeigen sich überwiegend numerische Vorteile der Behandlung mit Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX, während das Sicherheitsprofil vergleichbar zu dem von Adalimumab+MTX ist.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt ist von keinem Behandlungseffekt im Vergleich zu Adalimumab+MTX auszugehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Pfizer legt mit der Stellungnahme weitere Analysen vor. Es zeigen sich keine Unterschiede in den Behandlungseffekten im Vergleich zur Kontrollgruppe, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>	
S.38; Z.21-26	<p>Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>„Der G-BA hat folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • für erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) (Fragestellung 1): alternative csDMARDs, sofern geeignet (z. B MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie, 	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte,</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.39; Z. 17	<ul style="list-style-type: none"> • [...] <i>Chloroquinphosphat und Hydroxychloroquinsulfat berücksichtigt der pU nicht.</i>“ <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Die vom IQWiG beschriebene zVT für Teilpopulation A suggeriert, dass neben Methotrexat, Leflunomid und Sulfasalazin weitere csDMARDs, wie Chloroquinphosphat und Hydroxychloroquinsulfat, als zVT in Frage kommen. Die Formulierung des IQWiG „alternative csDMARDs, sofern geeignet (z. B MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie“ entspricht jedoch nicht dem Wortlaut der vom G-BA vergebenen zVT (15): „alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono oder Kombinationstherapie“.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Da vom G-BA explizit nur die drei Wirkstoffe Methotrexat, Leflunomid und Sulfasalazin benannt wurden, sind die Wirkstoffe Chloroquinphosphat und Hydroxychloroquinsulfat kein Bestandteil der zVT und bleiben daher bei der Berechnung der Kosten unberücksichtigt.</p>	<p>berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</p> <p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.40; Z.10-22	<p>Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • „Für Tofacitinib setzt der pU zum Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2021 einen Herstellerrabatt an, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher der Herstellerrabatt nicht zu veranschlagen ist. • Für Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept und Golimumab fallen bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Kosten an als vom pU angegeben. • Für Upadacitinib setzt der pU einen Herstellerrabatt an, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher der Herstellerrabatt nicht zu veranschlagen ist. • Für Leflunomid rechnet der pU für die Obergrenze mit der 100er-Packung Tabletten mit 10 mg Wirkstärke. Unter Berücksichtigung der 100er-Packung Tabletten mit 20 mg Wirkstärke ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten.“ <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der</p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</p> <p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden unter Berücksichtigung der Anmerkungen des IQWiG für den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2021 erneut berechnet. Die einzelnen Berechnungsschritte sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen (16). Die Ausweisung der Rabatte erfolgt entsprechend der üblichen Kostenbetrachtung des G-BA. Bei der Kostendarstellung von Wirkstoffen auf Grundlage des Festbetrags ist jedoch zu beachten, dass es sich um exemplarische Rechnungen handelt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es ergeben sich aus der erneuten Berechnung die folgenden Jahrestherapiekosten:</p> <table border="1" data-bbox="309 948 1149 1361"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th>Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe</th> <th>Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Zu bewertendes Arzneimittel (zbAM)</td> </tr> <tr> <td>Tofacitinib (+MTX)</td> <td>A/B/C</td> <td>12.746,43</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Kombinationspartner zbAM und ZVT</td> </tr> <tr> <td>Methotrexat (MTX)</td> <td>B/C</td> <td>52,08-129,01</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Zu bewertendes Arzneimittel (zbAM)			Tofacitinib (+MTX)	A/B/C	12.746,43	Kombinationspartner zbAM und ZVT			Methotrexat (MTX)	B/C	52,08-129,01	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)			
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro																		
Zu bewertendes Arzneimittel (zbAM)																				
Tofacitinib (+MTX)	A/B/C	12.746,43																		
Kombinationspartner zbAM und ZVT																				
Methotrexat (MTX)	B/C	52,08-129,01																		
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)																				

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Methotrexat	A	52,08-129,01	
	Leflunomid	A	601,41-939,07	
	Sulfasalazin	A	345,28-517,57	
	Abatacept +MTX	B/C	19.103,43	
	Adalimumab (+MTX)	B/C	11.615,01-22.996,80	
	Certolizumab-Pegol (+MTX)	B/C	12.609,29	
	Etanercept (+MTX)	B/C	11.588,72	
	Golimumab +MTX	B/C	10.596,2	
	Tocilizumab (+MTX)	B/C	22.499,15	
	Sarilumab (+MTX)	B/C	17.373,58	
	Infliximab +MTX	B/C	13.155,06- 25.667,97	
	Baricitinib (+MTX)	B/C	14.491,63	
	Upadacitinib	B/C	15.236,81	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="309 528 1151 643"> <tr> <td data-bbox="309 528 640 568">(+MTX)</td> <td data-bbox="640 528 887 568"></td> <td data-bbox="887 528 1151 568"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 568 640 643">Rituximab^a +MTX</td> <td data-bbox="640 568 887 643">C</td> <td data-bbox="887 568 1151 643">7.054,06-13.929,60</td> </tr> </table> <p data-bbox="315 651 1144 1278"> ^a Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA zugelassen Populationen: A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben. B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist. C: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Abkürzungen: MTX = Methotrexat; RA = Rheumatoide Arthritis; zbAM = Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie </p>	(+MTX)			Rituximab ^a +MTX	C	7.054,06-13.929,60	
(+MTX)								
Rituximab ^a +MTX	C	7.054,06-13.929,60						

Tabelle 1: Charakterisierung der Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ORAL STANDARD (A3921064)		ORAL STRATEGY (A3921187)	
	Tofacitinib + MTX N = 67	Adalimumab + MTX N = 70	Tofacitinib + MTX N = 182	Adalimumab + MTX N = 177
Geschlecht: n (%)				
männlich	5 (8,9)	5 (8,9)	9 (6,3)	11 (8,0)
weiblich	51 (91,1)	51 (91,1)	134 (93,7)	127 (92,0)
Alter (Jahre):				
Mittelwert ± SD	45,5±10,5	46,5±11,1	42,4±12,0	43,0±11,4
Alter: n (%)				
≤ 65	56 (100)	56 (100)	143 (100)	138 (100)
> 65	0	0	0	0
Gewicht (kg):				
Mittelwert ± SD	65,3±15,2	64,8±14,9	67,8±17,1	68,3±18,6
BMI (kg/m²):				
Mittelwert ± SD	24,6±5,0	24,9±4,9	26,4±5,8	26,8±6,7
Ethnizität: n (%)				
Weißer	37 (66,1)	33 (58,9)	110 (76,9)	93 (67,4)
Schwarze	0	0	3 (2,1)	3 (2,2)
Asiaten	13 (23,2)	13 (23,2)	18 (12,6)	26 (18,8)
Sonstige	6 (10,7)	10 (17,9)	12 (8,4)	16 (11,6)
Region: n (%)				
Europa	29 (51,8)	26 (46,4)	49 (34,3)	48 (34,8)
USA/Kanada	6 (10,7)	7 (12,5)	20 (14,0)	11 (8,0)
Lateinamerika	7 (12,5)	9 (16,1)	48 (33,6)	46 (33,3)
Sonstige	14 (25,0)	14 (25,0)	26 (18,2)	33 (23,9)
Krankheitsdauer (Jahre):				
Mittelwert ± SD	7,3±6,9	6,8±6,4	7,5±6,9	7,3±6,8
ESR (mm/Std):				
Mittelwert ± SD	45,7±23,3	47,7±26,0	50,6±27,0	49,7±24,3
CRP at baseline				
Mittelwert ± SD	15,8±19,7	17,6±24,8	19,0±20,4	17,2±18,3
DAS28-4(ESR): n (%)				
≤ 2,6	0	0	0	0
> 2,6 - ≤ 3,2	0	0	0	0
> 3,2 - ≤ 5,1	6 (10,7)	6 (10,7)	6 (4,2)	12 (8,7)
> 5,1	46 (82,1)	45 (80,4)	136 (95,1)	125 (90,6)

	ORAL STANDARD (A3921064)		ORAL STRATEGY (A3921187)	
	Tofacitinib + MTX N = 67	Adalimumab + MTX N = 70	Tofacitinib + MTX N = 182	Adalimumab + MTX N = 177
unbekannt	4 (7,1)	5 (8,9)	1 (<1,0)	1 (<1,0)
DAS28-4(ESR):				
Mittelwert ± SD	6,3±0,9	6,3±1,0	6,6±0,9	6,5±0,9
DAS28-4(CRP):				
Mittelwert ± SD	nicht erhoben	nicht erhoben	5,8±0,9	5,7±0,9
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28):				
Mittelwert ± SD	15,0±6,9	14,4±7,4	15,1±6,4	14,6±6,5
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68):				
Mittelwert ± SD	27,2±13,5	26,5±15,7	nicht erhoben	nicht erhoben
Anzahl geschwollener Gelenke (28):				
Mittelwert ± SD	11,4±5,2	10,9±5,7	11,9±5,6	10,8±5,2
Anzahl geschwollener Gelenke (66):				
Mittelwert ± SD	17,2±9,7	15,9±8,7	nicht erhoben	nicht erhoben
Anti-CCP: n (%)				
positiv	39 (69,6)	44 (78,6)	79 (55,2)	73 (52,9)
negativ	17 (30,4)	12 (21,4)	23 (16,1)	23 (16,7)
unbekannt	0	0	41 (28,7)	42 (30,4)
Rheumafaktor: n (%)				
positiv	37 (66,1)	34 (60,7)	70 (49,0)	62 (44,9)
negativ	18 (32,1)	19 (33,9)	32 (22,4)	33 (23,9)
unbekannt	1 (1,8)	3 (5,4)	41 (28,7)	43 (31,2)
HAQ-DI:				
Mittelwert ± SD	1,4±0,6	1,5±0,6	1,5±0,6	1,5±0,6
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate (Erythrocyte Sedimentation Rate); MTX: Methotrexat; SD: Standardabweichung; USA: United States of America.				

Tabelle 2: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Verbesserung um 15 Punkte für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX	Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert OR [95 %-KI] p-Wert RD [95 %-KI] p-Wert
EQ-5D VAS – Verbesserung um 15 Punkte			
ORAL STRATEGY	83/143 (58,0)	79/138 (57,2)	1,01 [0,83; 1,24], p = 0,893 1,03 [0,64; 1,66], p = 0,893 0,80% [-10,76%; 12,35%], p = 0,893
Abkürzungen: EQ-5D: Lebensqualitätsinstrument entwickelt von der European Quality of Life (EuroQoL) Group; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk-Ratio; VAS: Visual Analogue Scale.			

Tabelle 3: Ergebnisse für MOS-Schlafscore – Verbesserung um 15 Punkte für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX	Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert OR [95 %-KI] p-Wert RD [95 %-KI] p-Wert
MOS-Schlafscore – Verbesserung um 15 Punkte			
ORAL STANDARD	8/49 (16,3)	10/55 (18,2)	0,90 [0,39; 2,09], p = 0,803 0,88 [0,32; 2,44], p = 0,803 -1,86% [-16,38%; 12,67%], p = 0,802
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MOS: Medical Outcomes Study; MTX: Methotrexat; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk-Ratio.			

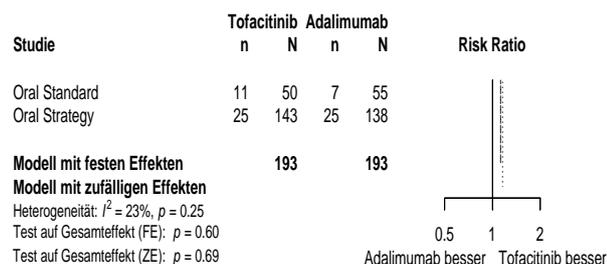


Abbildung 1: Forest-Plot zur Morbidität (Remission – CDAI \leq 2,8) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

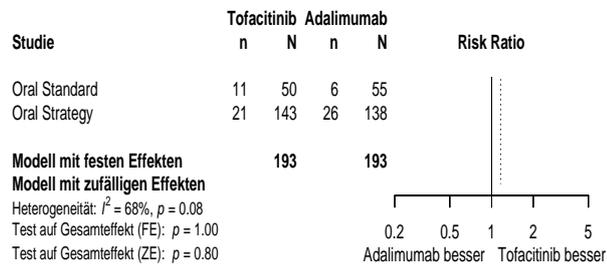


Abbildung 2: Forest-Plot zur Morbidität (Remission – SDAI \leq 3,3) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

Abbildung 3: Forest-Plot zur Morbidität (ACR/EULAR-Remission) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

Abbildung 4: Forest-Plot zur Morbidität (Niedrige Krankheitsaktivität – CDAI \leq 10) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

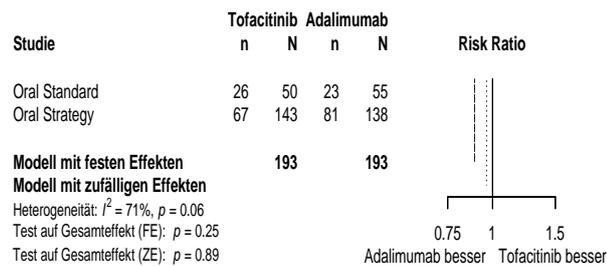


Abbildung 5: Forest-Plot zur Morbidität (Niedrige Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

Abbildung 6: Forest-Plot zur Morbidität (Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke [28] ≤ 1) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

Abbildung 7: Forest-Plot zur Morbidität (Anzahl der geschwollenen Gelenke [28] ≤ 1) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

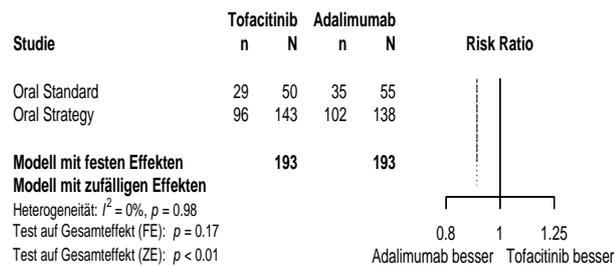


Abbildung 8: Forest-Plot zur Morbidität (HAQ-DI [Verbesserung $\geq 0,22$ Punkte]) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

Abbildung 9: Forest-Plot zur Morbidität (Schmerzbeurteilung durch den Patienten [Verbesserung ≥ 15 Punkte]) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

Abbildung 10: Forest-Plot zur Morbidität (Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten [PatGA] [Verbesserung ≥ 15 Punkte]) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

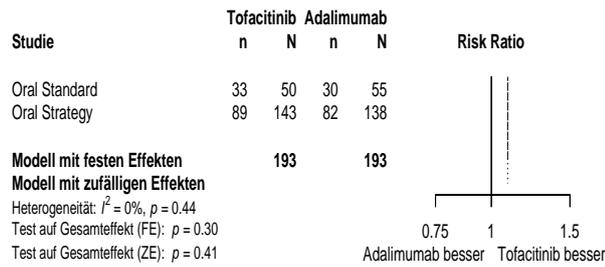


Abbildung 11: Forest-Plot zur Morbidität (FACIT-F [Verbesserung ≥ 4 Punkte]) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

Abbildung 12: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Körperlicher Komponentenscore [Verbesserung ≥ 5 Punkte]) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

Abbildung 13: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Psychischer Komponentenscore [Verbesserung ≥ 5 Punkte]) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (NRI)

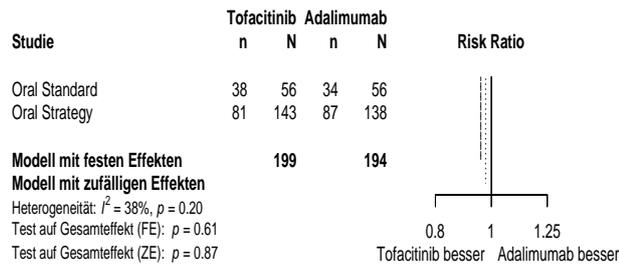


Abbildung 14: Forest-Plot zur Sicherheit (UE) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (keine Imputation)

Abbildung 15: Forest-Plot zur Sicherheit (Schwere UE) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (keine Imputation)

Abbildung 16: Forest-Plot zur Sicherheit (SUE) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (keine Imputation)

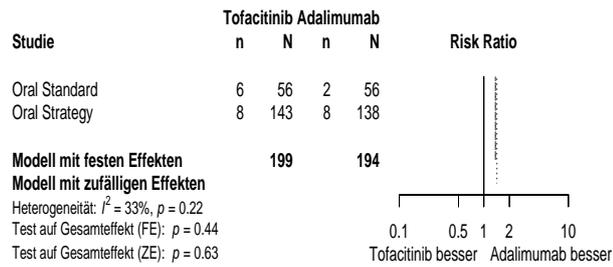


Abbildung 17: Forest-Plot zur Sicherheit (UE, das zum Therapieabbruch führte) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (keine Imputation)

Abbildung 18: Forest-Plot zur Sicherheit (UE, das zu einer Dosisreduktion oder Unterbrechung führte) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (keine Imputation)

Abbildung 19: Forest-Plot zur Sicherheit (SIE) für Patienten, die gemäß Fachinformation uneingeschränkt für die Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Relatives Risiko (keine Imputation)

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten, 11 mg Retardtabletten, 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: August 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3091/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_BAnz.pdf. [Zugriff am: 21.12.2021]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.12.2021]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4740/2021-03-18_AM-RL-XII_Tofacitinib_erneute-Nutzenbewertung_D-357.pdf. [Zugriff am: 21.12.2021]
5. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):975-9.
6. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99.
7. Bécède M, Alasti F, Gessl I, Haupt L, Kerschbaumer A, Landesmann U, et al. Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(2):211-7.
8. European Medicines Agency (EMA). EMA/PRAC/319259/2021 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): PRAC recommendations on signals Adopted at the 7-10 June 2021 PRAC meeting. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2021-prac-meeting_en.pdf. [Zugriff am: 21.12.2021]
9. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief vom 06.07.2021 zu XELJANZ® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. 2021.
10. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Callhoff J, Thiele K. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2019). 2021.
11. Nilsson J, Andersson MLE, Hafstrom I, Svensson B, Forslind K, Ajeganova S, et al. Influence of Age and Sex on Disease Course and Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:123-38.

12. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):849-54.
13. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol*. 2019;46(6):564-71.
14. Pfizer Pharma GmbH. Zusatzanalysen Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY. 2021.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-097. Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis. 7. Juli 2021. 2021.
16. Pfizer Pharma GmbH. Berechnung der Kosten für Tofacitinib 2021.

5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	09.12.2021
Stellungnahme zu	Tofacitinib / Xeljanz®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.09.2021 hat auf Grundlage des von der Pfizer Pharma GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Tofacitinib (rheumatoide Arthritis) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.12.2021 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1247) zur Dossierbewertung von für Tofacitinib (rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt und mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu folgendem Punkt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

Berechnung der Arzneimittelkosten für Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG gibt an, dass die vom pU berechneten Arzneimittelkosten von Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept und Golimumab überschätzt sind, da bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags ein höherer Herstellerrabatt anzusetzen ist. Bei den Arzneimittelkosten von Infliximab gibt das IQWiG an, dass diese plausibel sind (S. 33 des IQWiG-Berichts).</p> <p>Für die Arzneimittel Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept und Golimumab besteht jeweils ein Festbetrag der Stufe 2 und bei Infliximab der Stufe 1 (1). Somit entfällt gemäß § 130a Abs. 3 SGB V der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 %. Das Entfallen des Herstellerrabattes bei Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab wird vom pU jedoch nicht berücksichtigt. Somit werden aus Sicht der Novartis Pharma GmbH die Arzneimittelkosten von Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab unterschätzt.</p> <p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt der Herstellerrabatt bei Festbetragsarzneimitteln und sollte daher nicht bei der Berechnung der Arzneimittelkosten von Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand 01.12.2021. 2021.

5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	16. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz®)
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</i> <i>Mainzer Straße 81</i> 65198 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2021 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tofacitinib (Xeljanz®) (Pfizer Pharma GmbH) in der Indikation Rheumatoide Arthritis veröffentlicht (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/731/).</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG nach §35a SGB V (IQWiG-Bericht-Nr. 1247).</p> <p>Das für Tofacitinib zugelassene Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung einer mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis. Tofacitinib ist bei erwachsenen Patienten als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat anzuwenden. Die Kombination mit Methotrexat ist anzuwenden, zur Behandlung bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn Methotrexat nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist.</p> <p>Die Zielpopulation unterteilt sich in 3 Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Fragestellung 1: erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben</p> <ul style="list-style-type: none">- Fragestellung 2: erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist- Fragestellung 3: erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für die Fragestellung 1 csDMARDs, sofern geeignet (Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie fest. Für die Fragestellung 2 und 3 legt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit Methotrexat; ggf. als Monotherapie fest.</p> <p>Nachfolgend nimmt AbbVie Stellung zur Einbindung fachlich-wissenschaftlicher Experten und Patienten bei der Dossierbewertung.</p>	
Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften, Berufsverbänden der betroffenen Arztgruppen und Betroffenen	

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Originalwortlaut Dossierbewertung A21-115, -ii- „Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinischfachlichen Fragen zur Verfügung.“</p> <p>Originalwortlaut Dossierbewertung A21-115, -ii- „Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.“</p> <p>Anmerkung von AbbVie Im Rahmen der Nutzenbewertung von Tofacitinib hat das IQWiG keine medizinisch-fachlichen Berater sowie eine betroffene Person einbezogen. Nach der Auffassung von AbbVie ist eine Beteiligung mehrerer Sachverständiger, wie sie auch bei der Leitlinienerstellung zum Beispiel mittels einer Delphi Befragung praktiziert wird, sehr zu begrüßen. Eine Befragung kann auch in der aktuellen Corona Pandemie digital durchgeführt werden. So könnte das Risiko, die Nutzenbewertung durch eine vereinzelt Meinung zu verzerren, verringert werden. Die zusätzliche Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbänden der betroffenen Arztgruppen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wäre sinnvoll, um ein breiteres Bild von Fachmeinungen in die Nutzenbewertung einzubeziehen.</p> <p>Auch die Befragung mehrere Betroffene wäre sinnvoll, um ein umfängliches Bild über die Krankheitslast der zugrundeliegenden Erkrankung in die Nutzenbewertung einfließen zu lassen.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	17. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Tofacitinib (XELJANZ®)
Stellungnahme von	Galapagos Biopharma Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.12.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Tofacitinib (Xeljanz®) gemäß § 35a SGB V (1). Der Wirkstoff wurde in der Indikation rheumatoide Arthritis bewertet, nachdem der G-BA am 18.03.2021 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst hatte.</p> <p>Gilead Sciences Inc. und Galapagos NV haben zusammen den Januskinase-Inhibitor (JAKi) Filgotinib (Jyseleca®) entwickelt. Gilead Sciences GmbH hat das Arzneimittel Jyseleca® mit dem Wirkstoff Filgotinib zum 15.10.2020 in Deutschland erstmalig in Verkehr gebracht. Die Vertriebsrechte von Jyseleca® wurden in diesem Jahr auf Galapagos Biopharma Germany GmbH (nachfolgend Galapagos genannt) übertragen. Jyseleca® ist u. a. angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca® kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden (2).</p> <p>Galapagos nimmt daher nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29f, S. 37	<p>Herleitung des Umfangs der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4 der Fachinformation [30] genannten besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ergeben sich in der realen Versorgung allerdings weniger Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe auch Abschnitt 3.2.6). Angaben hierzu fehlen in Modul 3 A und zusätzliche Daten wären für die Abschätzung der Patientenzahlen erforderlich.</p> <p>Es ist zu beachten, dass sich bei Berücksichtigung der aufgeführten Verordnungseinschränkungen auch die Anteilswerte, die auf Grundlage der Kerndokumentation berechnet wurden, entsprechend ändern könnten.</p> <p><u>Erläuterung:</u></p> <p>Gemäß den Anforderungen der Modulvorlage in Modul 3 Abschnitt 3.2.4 des G-BA ist als Zielpopulation die Anzahl der Patienten in der GKV anzugeben, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, [...], gemäß Zulassung infrage kommt (3).</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das zugelassene Anwendungsgebiet eines Arzneimittels ergibt sich maßgeblich aus dem unter Abschnitt 4.1 der Fachinformation aufgeführten Anwendungsgebiet.</p> <p>Demzufolge ist Tofacitinib (Xeljanz®) in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der mittelschweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARD 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) (4).</p> <p>Das unter Abschnitt 4.1 festgelegte, zugelassene Anwendungsgebiet verweist direkt auf die Abschnitte 4.4 und 4.5, sodass die dort aufgeführten besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bzw. Wechselwirkungen bei Abgrenzung des zugelassenen Anwendungsgebiets und infolgedessen bei Angabe der Zielpopulation berücksichtigt werden sollten. Die unter diesen beiden Abschnitten angegebenen Einschränkungen der Zulassung umfassen neben dem Alter (>65 Jahre) u. a auch die Kombination mit anderen Therapien, venöse thromboembolische Ereignisse (VTE), Malignität und lymphoproliferative Erkrankungen sowie schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt) (4). Ein im Juli 2021 von Pfizer versandter Rote-Hand-Brief fasst die Einschränkungen aus den beiden oben genannten Abschnitten dahingehend zusammen, dass Tofacitinib</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nur dann bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben, bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen eingesetzt werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (5).</p> <p>Eine Umsetzung der Einschränkungen aus Abschnitt 4.4 und 4.5 bei Herleitung des Umfangs der GKV-Zielpopulation ist nur näherungsweise möglich. Eine Studie aus 2008 zeigt beispielsweise, dass etwa 50 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland ehemalige oder aktive Raucher sind (6). Eine Datenanalyse der BARMER Krankenkasse im Zeitraum zwischen 2012-2014 gibt an, dass 62,5 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis eine Hypertonie, 44,0 % eine Arthrose und 39,9 % eine Hyperlipoproteinämie aufweisen (7). Inwiefern diese Angaben für Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Tofacitinib behandelt werden, repräsentativ sind und die identifizierten Anteile auf die einzelnen Teilpopulationen A bis C übertragen werden können, ist nicht valide zu schätzen. Somit würde eine Abgrenzung der Zielpopulation und die damit verbundene Herleitung der Anzahl an Patienten und Patientinnen in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Einschränkungen aus Abschnitt 4.4 und 4.5 mit Unsicherheit behaftet bleiben.</p> <p><u>Position Galapagos:</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Galapagos vertritt folglich den Standpunkt, dass die Ableitung der GKV-Zielpopulation anhand von Abschnitt 4.1 grundsätzlich adäquat und nachvollziehbar ist, die weitere Berücksichtigung der Abschnitte 4.4 und 4.5 allerdings indiziert gewesen wäre. Somit liegt für die vom pU dargelegte GKV-Zielpopulation eine Überschätzung vor, deren Ausmaß nicht genau quantifiziert werden kann. Eine eindeutige Abgrenzung der Zielpopulation und die damit verbundene Herleitung der Anzahl an Patienten und Patientinnen in der GKV-Zielpopulation wären aufgrund der eingeschränkten Datenlage unter Berücksichtigung der Abschnitte 4.4 und 4.5 nur annäherungsweise möglich. Somit ist jedwede Herleitung des Umfangs der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier unter Berücksichtigung aktueller Quellen zur Prävalenz stützen. In den zugrundeliegenden Daten werden im Vergleich zu früheren Dossiers im Anwendungsgebiet erstmalig Patientinnen und Patienten erfasst, die mit tsDMARDs behandelt werden. Das führt insgesamt zu einer vollständigeren Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung für die vom Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis insgesamt umfasste Population. Mit Stellungnahme wurden jedoch unter Berücksichtigung der aktualisierten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Tofacitinib aus der Fachinformation für die Berechnung der Patientenzahlen neue Anteilswerte vorgelegt. Diese erfolgten auf Basis der durchgeführten Zulassungsstudien von Tofacitinib und wurden im Rahmen eines Addendums zur Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(Patientenzahlen) ¹ nachbewertet. Insgesamt ist die Berechnung der Anteilswerte auf Basis der klinischen Studien nicht zwingend repräsentativ und darüber hinaus nicht vollständig nachvollziehbar, so dass in der Gesamtschau von unsicheren Daten ausgegangen wird, die jedoch als Annäherung herangezogen werden.
S. 32	<p>Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Tofacitinib setzt der pU zum Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2021 einen Herstellerrabatt an, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher der Herstellerrabatt nicht zu veranschlagen ist. • Für Upadacitinib setzt der pU einen Herstellerrabatt an, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher der Herstellerrabatt nicht zu veranschlagen ist. <p><u>Erläuterung:</u></p>	

¹ Addendum des IQWiG zu Patientenzahlen von Tofacitinib (G22-03).

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Mit Stand der Lauer-Taxe zum 15.12.2021 fällt für die Wirkstoffe Tofacitinib und Upadacitinib gemäß den Preisangaben in der Lauer-Taxe kein Herstellerrabatt in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pU ohne Mehrwertsteuer (=Herstellerabgabepreis) an.</p> <p>Unter Berücksichtigung der in der Lauer-Taxe gelisteten Preisangaben ergeben sich abweichende Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.</p> <p>Tabelle 1 fasst die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung sowie unter Nicht- Berücksichtigung des Herstellerrabatts für Tofacitinib und Upadacitinib zusammen.</p> <p>Tabelle 1: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte für Tofacitinib und Upadacitinib</p> <table border="1" data-bbox="286 1015 1240 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1015 528 1094">Wirkstoff (Produkt®)</th> <th data-bbox="528 1015 857 1094">Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)</th> <th data-bbox="857 1015 1240 1094">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 1094 528 1337" rowspan="4">Tofacitinib (Xeljanz®)</td> <td data-bbox="528 1094 857 1337" rowspan="4">3.134,61 € Filmtabletten 182 x 5 mg (N3)</td> <td data-bbox="857 1094 1240 1139">Berücksichtigung des HR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="857 1139 1240 1219">2.957,11 € (3.134,61 € - 175,74 € - 1,77 €)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="857 1219 1240 1264">Nicht-Berücksichtigung des HR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="857 1264 1240 1337">3.132,84 € (3.134,61 € - 1,77 €)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1337 528 1385"></td> <td data-bbox="528 1337 857 1385"></td> <td data-bbox="857 1337 1240 1385">Berücksichtigung des HR</td> </tr> </tbody> </table>	Wirkstoff (Produkt®)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Tofacitinib (Xeljanz®)	3.134,61 € Filmtabletten 182 x 5 mg (N3)	Berücksichtigung des HR	2.957,11 € (3.134,61 € - 175,74 € - 1,77 €)	Nicht-Berücksichtigung des HR	3.132,84 € (3.134,61 € - 1,77 €)			Berücksichtigung des HR	
Wirkstoff (Produkt®)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte												
Tofacitinib (Xeljanz®)	3.134,61 € Filmtabletten 182 x 5 mg (N3)	Berücksichtigung des HR												
		2.957,11 € (3.134,61 € - 175,74 € - 1,77 €)												
		Nicht-Berücksichtigung des HR												
		3.132,84 € (3.134,61 € - 1,77 €)												
		Berücksichtigung des HR												

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	Upadacitinib (Rinvoq®)	3.714,25 € Retardtabletten 90 x 15 mg	<table border="1"> <tr> <td>3.503,63 € (3.714,25 € - 208,85 € - 1,77 €)</td> </tr> <tr> <td>Nicht-Berücksichtigung des HR</td> </tr> <tr> <td>3.712,48 € (3.714,25 € - 1,77 €)</td> </tr> </table> <p>€: Euro; HR: Herstellerabschlag, mg: Milligramm</p> <p>Werden ferner die vom pU in Modul 3 A zu Tofacitinib (Stand: 30.08.2021) bereitgestellten Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Tofacitinib und Upadacitinib berücksichtigt (8), ergeben sich höhere als vom pU angegebene Jahrestherapiekosten für die beiden Wirkstoffe (siehe Tabelle 2)</p> <p>Tabelle 2: Jahrestherapiekosten pro Patient für Tofacitinib und Upadacitinib</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="271 1098 557 1251">Wirkstoff (Produkt®)</th> <th data-bbox="557 1098 898 1251">Tofacitinib (Xeljanz®) Filmtabletten 182 x 5 mg (N3)</th> <th data-bbox="898 1098 1245 1251">Upadacitinib (Rinvoq®) Retardtabletten 90 x 15 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="271 1251 557 1398">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Nicht-</td> <td data-bbox="557 1251 898 1398">3.132,84 €</td> <td data-bbox="898 1251 1245 1398">3.712,48 €</td> </tr> </tbody> </table>	3.503,63 € (3.714,25 € - 208,85 € - 1,77 €)	Nicht-Berücksichtigung des HR	3.712,48 € (3.714,25 € - 1,77 €)	Wirkstoff (Produkt®)	Tofacitinib (Xeljanz®) Filmtabletten 182 x 5 mg (N3)	Upadacitinib (Rinvoq®) Retardtabletten 90 x 15 mg	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Nicht-	3.132,84 €	3.712,48 €
3.503,63 € (3.714,25 € - 208,85 € - 1,77 €)												
Nicht-Berücksichtigung des HR												
3.712,48 € (3.714,25 € - 1,77 €)												
Wirkstoff (Produkt®)	Tofacitinib (Xeljanz®) Filmtabletten 182 x 5 mg (N3)	Upadacitinib (Rinvoq®) Retardtabletten 90 x 15 mg										
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Nicht-	3.132,84 €	3.712,48 €										

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<table border="1"> <tr> <td>Berücksichtigung des HR</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr</td> <td>365 Tage</td> <td>365 Tage</td> </tr> <tr> <td>Verbrauch pro Gabe</td> <td>10 mg</td> <td>15 mg</td> </tr> <tr> <td>Jahresverbrauch pro Patient</td> <td>365 Tage x 10 mg = 3.650 mg</td> <td>365 Tage x 15 mg = 5.475 mg</td> </tr> <tr> <td>Wirkstoffmenge pro Packung</td> <td>182 x 5 mg = 910 mg</td> <td>90 x 15 mg = 1.350 mg</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Verpackungen pro Patient pro Jahr^a</td> <td>3.650 mg / 910 mg = 4,01 Packungen</td> <td>5.475 mg / 1.350 mg = 4,06 Packungen</td> </tr> <tr> <td>Arzneimittelkosten pro Patient^a</td> <td>3.132,84 € x 4,01 Packungen = 12.565,79 €</td> <td>3.712,48 € x 4,06 Packungen = 15.056,17</td> </tr> <tr> <td>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</td> <td>180,64 €</td> <td>180,64 €</td> </tr> <tr> <td>Jahrestherapiekosten pro Patient^{a,b}</td> <td>12.562,69 € + 180,64 € = 12.746,43 €</td> <td>15.072,69 € + 180,64 € = 15.236,81 €</td> </tr> </table> <p>a: Es wurde mit ungerundeten Werten gerechnet. b: Die Jahrestherapiekosten pro Patient in EUR sind auf zwei Nachkommastellen gerundet. €: Euro; HR: Herstellerabschlag, mg: Milligramm</p> <p>Position Galapagos:</p>	Berücksichtigung des HR			Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr	365 Tage	365 Tage	Verbrauch pro Gabe	10 mg	15 mg	Jahresverbrauch pro Patient	365 Tage x 10 mg = 3.650 mg	365 Tage x 15 mg = 5.475 mg	Wirkstoffmenge pro Packung	182 x 5 mg = 910 mg	90 x 15 mg = 1.350 mg	Anzahl Verpackungen pro Patient pro Jahr ^a	3.650 mg / 910 mg = 4,01 Packungen	5.475 mg / 1.350 mg = 4,06 Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient ^a	3.132,84 € x 4,01 Packungen = 12.565,79 €	3.712,48 € x 4,06 Packungen = 15.056,17	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	180,64 €	180,64 €	Jahrestherapiekosten pro Patient^{a,b}	12.562,69 € + 180,64 € = 12.746,43 €	15.072,69 € + 180,64 € = 15.236,81 €	
Berücksichtigung des HR																													
Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr	365 Tage	365 Tage																											
Verbrauch pro Gabe	10 mg	15 mg																											
Jahresverbrauch pro Patient	365 Tage x 10 mg = 3.650 mg	365 Tage x 15 mg = 5.475 mg																											
Wirkstoffmenge pro Packung	182 x 5 mg = 910 mg	90 x 15 mg = 1.350 mg																											
Anzahl Verpackungen pro Patient pro Jahr ^a	3.650 mg / 910 mg = 4,01 Packungen	5.475 mg / 1.350 mg = 4,06 Packungen																											
Arzneimittelkosten pro Patient ^a	3.132,84 € x 4,01 Packungen = 12.565,79 €	3.712,48 € x 4,06 Packungen = 15.056,17																											
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	180,64 €	180,64 €																											
Jahrestherapiekosten pro Patient^{a,b}	12.562,69 € + 180,64 € = 12.746,43 €	15.072,69 € + 180,64 € = 15.236,81 €																											

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom pU in Modul 3 dargestellten Jahrestherapiekosten für Tofacitinib und Upadacitinib stellen aus Sicht von Galapagos eine Unterschätzung dar, da gemäß den Preisangaben in der Lauer-Taxe kein Herstellerrabatt in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis anfällt. Aus Sicht von Galapagos betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient für Tofacitinib (Xeljanz®, Filmtabletten 182 x 5 mg) 12.746,43 € und für Upadacitinib (Rinvoq, Retardtabletten 90 x 15 mg) 15.236,81 €.</p>	<p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32	<p>Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Für Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept und Golimumab fallen bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Kosten an als vom pU angegeben. <p><u>Erläuterung:</u></p> <p>Gemäß § 130a SGB V Absatz 3 gilt für Arzneimittel, für die ein Festbetrag auf Grund des § 35 festgesetzt ist, der Herstellerrabatt in Höhe von 6 % bzw. 7 % nicht. Da für die Wirkstoffe Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept und Golimumab ein Festbetrag der Stufe I besteht (9), entfällt bei Ermittlung der Jahrestherapiekosten der Herstellerrabatt.</p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Somit liegt hier keine Unterschätzung der Jahrestherapiekosten der o.g. zweckmäßigen Vergleichstherapien vor. Galapagos vertritt den Standpunkt, dass für die Berechnung der Jahrestherapiekosten im Fall von festbetragsgebundenen Arzneimitteln der Herstellerrabatt nicht berücksichtigt wird. Konkret geht es in diesem Fall um die Arzneimittel Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept und Golimumab.</p>	<p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1247 Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5050/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib-723.pdf. [Zugriff am: 16.12.2021]
2. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation für Jyseleca® 100 mg/-200 mg Filmtabletten. Stand: November 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3. Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018. 2018. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/informationen-fuer-unternehmen/formulare-und-vorgaben/#anlage-ii-format-und-gliederung-des-dossiers-einzureichende-unterlagen-vorgaben-fur-technische-standards>. [Zugriff am: 16.12.2021]
4. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation für XELJANZ® 5 mg/10 mg Filmtabletten. Stand: November 2021.
5. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief zu Xeljanz® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. Stand: Juli 2021. [Zugriff am: 16.12.2021]
6. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. Rheumatology (Oxford). 2008;47(6):849-54.
7. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. J Rheumatol. 2019;46(6):564-71.
8. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A Tofacitinib (XELJANZ®). Stand: 30. August 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5047/2021_08_30_Modul3A_Tofacitinib.pdf. [Zugriff am: 16.12.2021]
9. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentaion und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach § 35a SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 01. Dezember 2021. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/festbetrage/2021/festbetrage-20211201.pdf> [Zugriff am: 16.12.2021]

5.5 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	<< 20.12.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Tofacitinib/Xeljanz >>
Stellungnahme von	<< GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. Dezember 2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Tofacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten im folgenden Anwendungsgebiet: „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).“^{(1)PFIZER PHARMA GmbH, 2021).}</p> <p>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Tofacitinib als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist. GSK hat mit Otilimab ebenfalls einen Wirkstoff in der Pipeline, der zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis in Frage kommt.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Auf S. 1 führt das IQWiG die Einbindung von externen Sachverständigen, sowie von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen auf^{(2)IQWiG, 2021).}</p> <p>Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 ging eine Rückmeldung von einem eingebundenen Betroffenen beziehungsweise einer Patientenorganisation ein.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen sehr. Aus Sicht von GSK stellt dies einen wertvollen Blickwinkel bei der Dossierbewertung dar, der dabei hilft die aktuelle Versorgungslandschaft sowie die Patientenrelevanz verschiedener Endpunkte fundiert zu verstehen und zu bewerten.</p>	
<p>Auf S. 57, Tab. 14 wird die Relevanz des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) wie folgt aufgeführt: "Für die Beurteilung der Endpunkte Remission bzw. niedrige Krankheitsaktivität wird der CDAI herangezogen. Die Berechnung der klinischen Remission / niedrigen Krankheitsaktivität auf Basis des CDAI beinhaltet im Gegensatz zu den anderen vom pU vorgelegten Definitionen (SDAI, boolesche Definition, DAS28-4 [CRP]) keine Erhebung von Entzündungsparametern. Dies ermöglicht eine faire Beurteilung von Wirkstoffen, die verstärkt auf eine Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, im Vergleich zu solchen, die dies nicht tun" (IQWiG, 2021).</p> <p>GSK begrüßt die Einstufung des CDAI als patientenrelevant, da die Beurteilung der Krankheitsaktivität auch für das Management von RA-Patienten von zentraler Bedeutung ist.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da der CDAI eine direkte Korrelation mit Veränderungen der patientenrelevanten klinischen Symptome, wie Gelenkschäden und physikalische Funktion, abbilden kann, eignet er sich zur Operationalisierung der Beurteilung der Krankheitsaktivität und Remission.</p> <p>Er ist auch als klinisch relevant anerkannt, da frühe Verbesserung im CDAI mit guten Therapieergebnissen korrelieren (³Smolen, et al., 2014).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 19, Abschnitt „Zusammenfassung“	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Wortlaut in der Zusammenfassung besagt, dass „[...] Tofacitinib nur indiziert ist, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.“ (2IQWiG, 2021).</p> <p>GSK möchte anmerken, dass gemäß der Fachinformation von Tofacitinib es einen besonderen Warnhinweis für die Anwendung bei Patienten über 65 Jahren gibt, jedoch keine Kontraindikation besteht. Der oben zitierte Wortlaut lässt diese Kontraindikation innerhalb der beschriebenen Patientengruppe jedoch vermuten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>GSK schlägt folgende Umformulierung gemäß Fachinformation vor: „[...] für die Tofacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.“.</p>	<p>Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xeljanz (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2022):</p> <p>https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf</p> <p>Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt oder Ärztin begonnen werden.</p> <p>Mit Beginn der Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurden für die Anwendung von Tofacitinib in der Fachinformation unter 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen neu aufgenommen bzw. diese in Abstimmung mit der EMA aktualisiert. Diese sind bei der Anwendung von Tofacitinib zu berücksichtigen.</p> <p><u>Anwendung bei Patienten über 65 Jahre</u> Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.</p> <p><u>Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)</u> Schwerwiegende VTE-Ereignisse, einschließlich Lungenembolien (LE), einige davon mit tödlichem Verlauf, und tiefe Venenthrombosen (TVT) wurden bei Patienten beobachtet, die Tofacitinib einnahmen. In einer randomisierten</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde ein dosisabhängig erhöhtes VTE-Risiko unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). In einer exploratorischen Post-hoc-Analyse im Rahmen dieser Studie bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren wurden nachfolgende VTE häufiger bei mit Tofacitinib behandelten Patienten beobachtet, die nach 12-monatiger Behandlung D-Dimer-Werte vom 2-Fachen des oberen Normal-Grenzwerts oder mehr ($\geq 2 \times \text{ULN}$, upper limit of normal) aufwiesen, als bei Patienten, die D-Dimer-Werte $< 2 \times \text{ULN}$ hatten. Bei mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten wurde dies nicht festgestellt. Die Interpretation des Ergebnisses ist durch die geringe Anzahl an VTE-Ereignissen und die begrenzte Verfügbarkeit von D-Dimer-Testergebnissen (Untersuchung nur bei Studienbeginn sowie in Monat 12 und am Ende der Studie) eingeschränkt. Bei Patienten ohne VTE während der Studie waren die mittleren D-Dimer-Werte in allen Behandlungsarmen in Monat 12 signifikant niedriger als bei Studienbeginn. D-Dimer-Werte $\geq 2 \times \text{ULN}$ in Monat 12 wurden jedoch bei etwa 30 % der Patienten ohne nachfolgende VTE-Ereignisse beobachtet, was als eingeschränkte</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Spezifität der D-Dimer-Untersuchung in der Studie zu werten ist. Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet und Dosierung mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib für die Erhaltungstherapie wird bei Patienten mit CU und bekannten VTE-Risikofaktoren nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). VTE-Risikofaktoren umfassen: frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Myokardinfarkt (in den vorhergehenden 3 Monaten), Herzinsuffizienz, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung, Krebserkrankung. Zusätzliche VTE-Risikofaktoren wie z. B. höheres Lebensalter, Übergewicht (BMI \geq 30), Diabetes, Hypertonie und Rauchen, sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Während der Behandlung mit Tofacitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden. Bei RA-Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte eine Untersuchung der D-Dimer-Werte nach etwa 12 Monaten Behandlung in Betracht</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gezogen werden. Wenn das Ergebnis des D-Dimer-Tests $\geq 2 \times$ ULN beträgt, ist zu bestätigen, dass der klinische Nutzen die Risiken überwiegt, bevor eine Entscheidung über die Fortsetzung der Behandlung mit Tofacitinib getroffen wird. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet oder Dosierung abzusetzen.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)</u></p> <p>Bei Patienten unter Tofacitinib wurden schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) beobachtet. In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten beobachtet. Bei Patienten über 65 Jahre, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u><i>Malignität und lymphoproliferative Erkrankung</i></u> Tofacitinib kann die körpereigene Abwehr gegen Malignome beeinträchtigen. In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, ausgenommen NMSC, insbesondere Lungenkarzinom und Lymphom, beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Lungenkarzinome und Lymphome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden auch in anderen klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet. Andere Malignome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Brustkrebs, Melanom, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Bei Patienten über 65 Jahre, Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandeltes, nicht-melanozytärer Hautkrebs) sollte Tofacitinib nur</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

Literaturverzeichnis

1. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation XELJANZ® 5 mg/ 10 mg Filmtabletten 2021 15.12.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/016033>.
2. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse) 2021 15.12.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5050/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib-723.pdf.
3. Smolen JS; Landewé R; Breedveld FC; Buch M; Burmester G; Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. 2014; 73(3): 492-509.

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2021 eine Nutzenbewertung zu Tofacitinib (Xeljanz) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tofacitinib ist u.a. zugelassen in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.</p> <p>Die Neubewertung für dieses Anwendungsgebiet erfolgt auf Veranlassung des G-BA aufgrund der neuen Studie ORAL SURVEILLANCE.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen. Für (A) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, legt der G-BA alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin), als Mono- oder Kombinationstherapie fest. Für (B) Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, legt der G-BA bDMARDs oder tsDMARD fest. Für (C) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>diese nicht vertragen haben, legt der G-BA einen Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für alle drei Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die maßgebliche Studie ORAL SURVEILLANCE wird als nicht verwertbar eingestuft. Auch die anderen vorgelegten Studien werden als nicht verwertbar eingestuft, da hierzu keine relevanten Auswertungen zu Teilpopulationen gemäß der aktuellen Zulassung vorliegen würden. Der Hersteller beansprucht im Dossier keinen Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Tofacitinib / Xeljanz® (2021-09-01-D-723)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

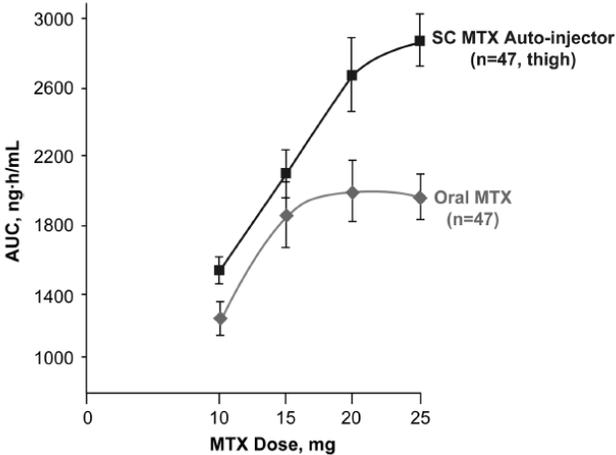
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Tofacitinib in der Behandlung der Rheumatoiden Arthritis als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none">• Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac, Trexject[®]) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertipen [1] [2] [3] [4] [5],• Sulfasalazin (Sulfasalazin medac) [6],• Leflunomid (Leflunomid medac) [7], <p>allesamt zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen.</p> <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Pfizer Pharma GmbH bzw. Pfizer Europe MA EEIG [8] [9] [10] [11], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [12] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [13] angeführt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Für die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte Fragestellung 1 bzw. Teilpopulation A für Tofacitinib (Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen ...) hat der pharmazeutische Hersteller Pfizer keine relevante Evidenz identifiziert und beansprucht deshalb keinen Zusatznutzen [8].</p>	<p>Auch die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3) Wann für die Patientenpopulation der bDMARD-naiven Patienten eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2 bzw. Teilpopulation B), sollte nach Einschätzung von</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medac sowohl mit der europäischen als auch deutschen Behandlungsleitlinie erfolgen [14] [15].</p> <p>Die aktualisierten EULAR Empfehlungen lauten zum angemessenen therapeutischen Einsatz von Methotrexat: „Methotrexate (MTX) should be part of the first treatment strategy“ Und in demselben Abschnitt darüber hinaus präziser: MTX “should be escalated to a weekly dose of about 0.3 mg/kg and that this escalation should be done within 4–6 weeks.“ [14] Dies bedeutet gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017 mittels Onlineabfrage am 25.05.2020 bei einem durchschnittlichen erwachsenen weiblichen Körpergewicht von 68,7 kg eine Methotrexatdosierung von 20,6 mg/w und bei einem durchschnittlichen erwachsenen männlichem Körpergewicht von 85 kg eine Methotrexatdosierung von 25,5 mg/w.</p> <p>Die DGRh Empfehlungen lauten zum angemessenen therapeutischen Einsatz von Methotrexat [15]: „Wenn nach spätestens 12 Wochen unter <i>optimierter Starttherapie</i> noch kein adäquates Therapieansprechen bzw. wenn spätestens nach 24 Wochen noch keine Remission erreicht werden konnte, muss die Therapie angepasst werden“.</p> <p>„Als optimale Startdosis werden bei fehlenden Kontraindikationen 15 mg/Woche empfohlen, ...“. „Eine rasche Dosissteigerung bis auf 25 mg/Woche scheint nach neueren Studiendaten bei fehlenden Gegenanzeigen [...] möglich und erhöht die Wirksamkeit bei nur geringen Verträglichkeitsproblemen.“</p> <p>„Wegen Resorptionsproblemen bei einem Teil der Patienten und eingeschränkter Bioverfügbarkeit oberhalb 15 mg bei oraler Applikation [...] erscheint ein Beginn der MTX-Therapie in parenteraler Form (üblicherweise subkutan) vorteilhaft.“ „Bei erfolglosem Beginn mit einer</p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>oralen MTX-Therapie sollte vor einem Substanzwechsel noch ein Versuch mit subkutaner Applikation gemacht werden“.</p> <p>„Die MTX-Gabe sollte standardmäßig durch Folsäure-Substitution (einmalig 5 (-10) mg ca. 24h nach der MTX-Gabe) begleitet werden.“</p>	<p>und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p>															
<p>4) Damit folgen sowohl die europäische als auch deutsche Behandlungsleitlinie [14] [15] den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen, dass Methotrexat schnell in der Dosierung eskaliert werden sollte und insbesondere parenterales Methotrexat in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen besser bioverfügbar ist, eine höhere Wirksamkeit erzielt und zudem besser verträglich ist [16] [17] [18] [19].</p>  <table border="1" data-bbox="181 815 797 1270"> <caption>Approximate data from the graph</caption> <thead> <tr> <th>MTX Dose (mg)</th> <th>SC MTX Auto-injector (n=47, thigh) AUC (ng·h/mL)</th> <th>Oral MTX (n=47) AUC (ng·h/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>~1550</td> <td>~1250</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>~2100</td> <td>~1850</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>~2700</td> <td>~1950</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>~2900</td> <td>~1950</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eine höhere Effektivität mit der subkutanen Gabe von Methotrexat bei Dosierungen ≤15mg/Woche darf daher inzwischen als etabliert gelten</p>	MTX Dose (mg)	SC MTX Auto-injector (n=47, thigh) AUC (ng·h/mL)	Oral MTX (n=47) AUC (ng·h/mL)	10	~1550	~1250	15	~2100	~1850	20	~2700	~1950	25	~2900	~1950	<p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>
MTX Dose (mg)	SC MTX Auto-injector (n=47, thigh) AUC (ng·h/mL)	Oral MTX (n=47) AUC (ng·h/mL)														
10	~1550	~1250														
15	~2100	~1850														
20	~2700	~1950														
25	~2900	~1950														

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[17] und entspricht damit dem Verständnis eines optimalen Einsatzes dieser ‚anchor drug‘ gemäß der Behandlungsleitlinien.</p>	
<p>5) Medac vermisst daher die Berücksichtigung der optimierten Starttherapie sowohl in der Herleitung der Patientenpopulationen des pharmazeutischen Herstellers als auch in der Kritik durch das IQWiG. Die in dieser Nutzenbewertung dargelegte Patientenpopulationen A und B erscheinen Medac daher unter Berücksichtigung einer angemessenen ‚Basistherapie‘ maßlos überschätzt.</p> <p>Deshalb möchte Medac an dieser Stelle ausdrücklich zusammenfassend zitieren: „MTX wird vorzugsweise subkutan in einer mittleren Startdosis von 15 mg wöchentlich verwendet.“ [20]</p>	<p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p> <p>Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>
<p>6) Medac erlaubt sich darüber hinaus den ergänzenden Hinweis, dass zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis neben Methotrexat als Tabletten [4] auch die Darreichungsformen Injektionslösung (auch von Pfizer erhältlich), Injektionslösung in einer Fertigspritze (auch von Pfizer erhältlich) und insbesondere die besonders patientenfreundliche Injektionslösung in einem Fertigpen im deutschen Markt erhältlich sind [1] [2] [3] [5], aber hier weder angeführt noch für die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt werden. Dies bitten wir zu ändern.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel Juli 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject[®] 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel Oktober 2019
- [7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2017
- [8] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz[®]). Modul 1, o.O. 2021
- [9] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz[®]). Modul 2, o.O. 2021
- [10] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz[®]). Modul 3a, o.O. 2021
- [11] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz[®]). Modul 4a, o.O. 2021
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2021-B-097 Tofacitinib, o.O. 2021
- [13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Tofacitinib – (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Dossierbewertung, Köln 2021 (= IQWiG-Berichte Nr. 1247)
- [14] Smolen JS et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:685-699
- [15] Fiehn C et al., S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol.* 2018;77(Suppl 2):35-53
- [16] O'Connor A et al., The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:364
- [17] Schiff MH et al., Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549-1551

- [18] Pichlmeier U, Heuer KU, Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:563-571
- [19] Borman P et al., Letter to the Editor. Subcutaneous (SC) Methotrexate (MTX) is Better and Well-Tolerable than Oral MTX in Rheumatoid Arthritis Patients, Switched from Oral to SC Administration Due to Gastrointestinal Side Effects. Open Rheumatol J. 2014;8:18-19
- [20] Krüger K., Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis und ihrer Komorbiditäten. Internist. 2018;59:341-351

5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Tofacitinib bei RA
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Prof. Klaus Krüger für den Vorstand der DGRh

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unter der Auftragsnummer A 17 – 27 sowie A18 - 28 waren 2017/2018 durch das IQWiG Nutzenbewertungen des Wirkstoffes Tofacitinib bei rheumatoider Arthritis erfolgt, die damals von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) in Ihnen vorliegenden Stellungnahmen kommentiert worden waren. Jetzt legte das IQWiG unter der Auftragsnummer A21-115 zum 29.11.2021 eine neuerliche Nutzenbewertung des Wirkstoffes vor (1). Die nochmalige Bewertung erfolgte auf der Basis eines neuen Dossiers des Herstellers mit Studiendaten, die zum Zeitpunkt der früheren Dossiers noch nicht vorlagen. Es ging um neue wissenschaftliche Erkenntnisse unter Einbezug der Studie ORAL SURVEILLANCE. Die Ergebnisse dieser Studie sind nach wie vor nicht publiziert, das Dossier der Firma liegt der DGRh nicht vor. Es sind jedoch einige Ergebnisse der Studie im Bereich unerwünschter Wirkungen aus veröffentlichten Stellungnahmen der EMA, Rote Hand-Briefen und Kongressbeiträgen beim im November stattgefundenen virtuellen Kongress des American College of Rheumatology (Abstracts 0831, 1684, 1940 - noch keine PDFs verfügbar!) bekannt geworden.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser neuen (noch unpublizierten) Studie wurde durch das IQWiG eine erneute Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs)</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tofacitinib aufgrund eines Antrages</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, vorgenommen. Die Fragestellungen entsprachen den früheren Bewertungen. Die Studie ORAL SURVEILLANCE wurde vom IQWiG letztlich in Bezug auf diese Fragestellungen als nicht geeignet bewertet, da der Einsatz von Tofacitinib gemäß aktueller Zulassung für die in die Studie eingeschlossenen Patienten/Patientinnen keine adäquate Behandlung darstellt. Am Endresultat der früheren Bewertung (Zusatznutzen für die drei Fragestellungen nicht belegt) hat sich somit nichts geändert.</p> <p>Die DGRh kann sich dieser Schlußfolgerung trotz der noch fehlenden Publikation der Studie ORAL SURVEILLANCE vollumfänglich anschließen. Tatsächlich sind in der Zwischenzeit auf der Basis bereits bekannt gewordener Ergebnisse der Studie in drei Rote-Hand-Briefen Warnhinweise für Risikopopulationen (vor allem Patienten über 65 Jahre, Raucher, Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren) formuliert worden, bei denen vom Einsatz von Tofacitinib abgesehen werden sollte - auch die Fachinformation ist unterdessen im August 2021 dahingehend geändert worden (2). Es ist anzumerken, dass die in der Studie ermittelten Risiken im sonstigen Tofacitinib-Studienprogramm nicht zutage getreten sind, ebensowenig in bisherigen Real Life-Kohortenstudien (3). Die endgültige Bewertung der Studie wird jedoch erst nach vollständiger Publikation möglich sein.</p>	<p>wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach §13 (5. Kapitel § 13 Abs.1 Satz 1 VerfO).</p> <p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf das folgende Anwendungsgebiet zur „Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden sechs Patientengruppen unterschieden:</p> <p><u>Patientengruppe a1)</u> Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurden vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe a2)</u> Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)] ansprachen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurden vom G-BA alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b1)</u> Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurden vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung bDMARDs oder tsDMARDs (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) als Monotherapie</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b2)</u> Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurden vom G-BA bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bewertbaren Daten vorgelegt, die sich für die Fragestellung der erneuten Nutzenbewertung eignen. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe c1)</u> Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurde vom G-BA bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Nichteignung ein Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib als Monotherapie) in Abhängigkeit von der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe c2)</u> Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben und für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurde vom G-BA der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGRh

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis). IQWiG-Berichte Nr. 1247, 29.11.2021.
2. Pfizer: Fachinformation Xeljanz[®], August 2021.
3. Kremer JM, Bingham III CO, Cappeli LC et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States–Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR Open Rheumatology* 2021; 3: 173 - 184.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tofacitinib (D-723)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 10. Januar 2022

von 14:11 Uhr bis 14:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Meng

Frau Dr. Hsieh

Frau Schmitter

Frau Genet

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):**

Herr Prof. Dr. Krüger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Kröger

Herr Nguyen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Enderle

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Steinebach

Frau Leitwein

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:11 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, erster Anhörungstag im neuen Jahr, und wünsche Ihnen allen noch ein frohes und gutes 2022, das hoffentlich etwas normaler wird als die vergangenen beiden Jahre. Heute haben wir wieder eine digitale mündliche Anhörung im Stellungnahmeverfahren Tofacitinib, ein formal relativ spannendes Verfahren; im Prinzip ein Verfahren neue wissenschaftliche Erkenntnisse, Aufforderung durch den G-BA, aber überlagert durch einen Beschluss der EMA, Einschränkung der Zulassung, allerdings nur in der Fachinformation unter 4.4, also ein formal sehr spannender Punkt. Wir haben Stellungnahmen im Stellungnahmeverfahren, das sich auf die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November 2021 bezieht, vom pharmazeutischen Unternehmer Pfizer Pharma GmbH, von AbbVie, von Galapagos, von GSK, von Medac und von Novartis, von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Pfizer Pharma GmbH, müssten zugeschaltet sein Herr Dr. Meng, Frau Dr. Hsieh, Frau Schmitter und Frau Genet, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herr Professor Krüger. Ich sehe Sie nicht; Herr Krüger, sind Sie als Call-in-Benutzer vielleicht dabei? Nein, dann würde er sich melden. Das wäre schade. – Dann Frau Dr. Krüger und Herr Nguyen von Novartis, Frau Dr. Ederle von Glaxo, Frau Steinebach und Frau Leitwein von AbbVie, Herr Bahr von Medac und Herr Dr. Rasch vom vfa. Herr Rasch? – Oh! Wir schauen dann, wenn Herr Rasch kommt, er war die ganze Zeit treu dabei.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte der Dossierbewertung, vielleicht auch die Verfahrensimplikation, einzugehen, und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Schmitter, Sie haben das Wort.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wir wünschen Ihnen auch allen ein frohes und gesundes neues Jahr. – Ihr Einverständnis vorausgesetzt, stellen sich meine Kollegen und ich zuerst kurz selbst vor. Anschließend werde ich auf die wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis aus unserer Sicht eingehen, und Herr Dr. Meng wird den Stellenwert von Tofacitinib in dieser Indikation darstellen. – Mein Name ist Sarah Schmitter, und ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist.

Frau Genet (Pfizer): Hallo, guten Tag! Mein Name ist Astrid Genet, ich arbeite im Team von Sarah Schmitter und bin für Tofacitinib zuständig.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Von mir ein herzliches Hallo. Mein Name ist Thomas Meng, ich leite den Bereich Medizin, Immunologie und Inflammation.

Frau Dr. Hsieh (Pfizer): Guten Tag! Mein Name ist Min-Jean Hsieh, ich arbeite im Team von Herrn Meng und bin als Medical Advisor für den Bereich rheumatoide Arthritis und Tofacitinib verantwortlich.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Im März des letzten Jahres haben Sie die erneute Nutzenbewertung von Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beschlossen. Anlass war die Veröffentlichung erster Ergebnisse aus der Studie ORAL SURVEILLANCE. In dieser Studie wurde Tofacitinib im Vergleich zu Etanercept und Adalimumab in Patienten über 50 Jahren mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor untersucht. Das Pharmakovigilanzkomitee der Europäischen Arzneimittelagentur, kurz PRAC, das für die

Risikobewertung von Arzneimitteln zuständig ist, hat unter anderem aufgrund dieser Studie empfohlen, Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben, mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen nur dann einzusetzen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Diese Empfehlung hat Ende August im Abschnitt 4.4 Eingang in die Fachinformation gefunden.

Als Konsequenz sind die Ergebnisse der Studie ORAL SURVEILLANCE, die der Anlass für die erneute Nutzenbewertung waren, für die Patienten, die entsprechend der aktuellen Fachinformation uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden dürfen, irrelevant. Darin sind sich das IQWiG und Pfizer einig. In der Stellungnahme haben wir Analysen für die Patienten aus den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, die weiterhin uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden dürfen, vorgelegt. Es zeigen sich keinerlei Vor- oder Nachteile durch Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

In seiner Dossierbewertung bemängelt das IQWiG, dass bei der Herleitung der Patientenzahlen die Empfehlungen des PRAC nicht berücksichtigt wurden. Leider konnten wir auch mit der Stellungnahme keine genaue Abschätzung vorlegen. Es fehlen Informationen dazu, wie hoch der Anteil der Patienten ist, auf die mehrere der vom PRAC genannten Faktoren gleichzeitig zutreffen. Sicher ist, dass es in allen drei Teilpopulationen Patienten gibt, auf die die vom PRAC definierten Faktoren zutreffen und die somit nur noch eingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden dürfen. Insgesamt zeigt sich somit in der dritten Nutzenbewertung von Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis erneut, dass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen drei Teilpopulationen vorliegt. – Für die weiteren Ausführungen übergebe ich nun an meinen Kollegen, Herrn Meng.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Vielen Dank, Frau Schmitter. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste chronisch entzündliche Gelenkerkrankung. In Deutschland sind etwa 350.000 bis 830.000 Menschen davon betroffen. Seit Mai 2017 ist Tofacitinib in Deutschland für Patienten mit rheumatoider Arthritis verfügbar und hat sich seither als wichtige Therapieoption etabliert. In den USA ist Tofacitinib schon seit 2012 zugelassen. Als sogenanntes Small Molecule hat dieser Wirkstoff den Vorteil, dass es im Gegensatz zu Biologika oral verabreicht wird. Darüber hinaus zeichnet es sich durch einen raschen Wirkeintritt bereits nach zwei Wochen und eine kurze Halbwertszeit von drei Stunden aus, wodurch die Therapie gut steuerbar ist. Die Wirksamkeit ist vergleichbar zu der von Biologika. Im Unterschied zu Biologika ist jedoch kein sekundärer Wirksamkeitsverlust durch neutralisierende Antikörper zu erwarten.

Tofacitinib ist der JAK-Inhibitor mit der größten Indikationsbreite. Neben der rheumatoiden Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Colitis ulcerosa gibt es seit einigen Monaten zusätzlich eine Zulassung für die juvenile idiopathische Arthritis, also bei Kindern ab zwei Jahren und Jugendlichen, sowie bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, dem Morbus Bechterew. Unter allen zugelassenen JAK-Inhibitoren besitzt Tofacitinib die längsten und breitesten Erfahrungen in der klinischen Anwendung. Allein für die rheumatoide Arthritis wurden bislang Daten zu mehr als 7.900 Patienten im Studienprogramm erfasst. Insgesamt existieren 19 klinische Studien im Rahmen des Zulassungsprogrammes. Darunter gibt es eine Langzeitsicherheitsstudie, die sich über neuneinhalb Jahre erstreckt. Zusätzlich gibt es umfassende Daten aus der medizinischen Versorgung zu Tofacitinib, die die Analysen aus randomisierten kontrollierten Studien ergänzen. Das US-amerikanische CorEvitas-Register hat die bislang längsten Studiensicherheitsdaten zu einem JAK-Inhibitor im Vergleich zu Biologika aus der medizinischen Versorgung geliefert.

Außer einer erhöhten Rate für Herpes Zoster, das durch eine Impfung verhinderbar ist, waren unter Tofacitinib die Inzidenzraten für wichtige Sicherheitsendpunkte wie Malignome und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse mit denen unter Biologika vergleichbar. Nicht

zuletzt haben das deutsche RABBIT-Register und das Schweizer SCQM-Register wichtige Daten zu Tofacitinib und seiner Wirksamkeit, Sicherheit und Therapieadhärenz veröffentlicht. Tofacitinib ist bisher auch der einzige JAK-Inhibitor, der im Rahmen der Post-Marketing-Sicherheitsstudie ORAL SURVEILLANCE speziell ältere RA-Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil ausgewertet hat. Die ORAL SURVEILLANCE, die der Anlass der erneuten Nutzenbewertung gewesen ist, war eine von der FDA in Auftrag gegebene randomisierte kontrollierte prospektive offene ereignisgesteuerte Nichtunterlegenheitsstudie mit über 4.300 Patienten aus 30 verschiedenen Ländern. Das Ziel war die Untersuchung der Sicherheit von Tofacitinib in zwei verschiedenen Dosierungen – zweimal 5 mg/d und zweimal 10 mg/d im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren bei älteren RA-Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil. Die Studie zeigte, dass die koprimären Endpunkte nicht erreicht wurden. Metaanalysen, integrierte Sicherheitsanalysen sowie Daten aus der medizinischen Versorgung konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Zusammenfassend ist und bleibt Tofacitinib eine wichtige Therapiealternative im Versorgungsalltag für Patienten mit rheumatoider Arthritis, da es sich seit 2017 für die Patienten als wichtige Therapieoption etabliert hat. Dementsprechend empfiehlt die rheumatologische Fachgesellschaft in Deutschland in ihrer evidenzbasierten S2-Leitlinie, Tofacitinib gleichberechtigt mit den Biologika in der Kombinationstherapie mit konventionellen systemischen DMARDs wie Methotrexat für Patienten, bei denen unter einer Therapie mit diesen konventionellen systemischen DMARDs kein ausreichendes Ansprechen erreicht wird. – Damit endet mein Eingangsstatement, und wir stehen Ihnen für Fragen, Kommentare und Anmerkungen gerne zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schmitter und Herr Dr. Meng. Ich frage jetzt noch mal in die Runde: Ist Herr Professor Krüger mittlerweile dabei? – Herr Krüger? – Nein, er scheint irgendwie auf der Strecke geblieben zu sein. – Wir haben, glaube ich, Übereinstimmung, dass die eigentliche §-13-Aufforderung bzw. die dieser zugrunde gelegten Studie nicht länger bewertungsrelevant ist, das ist ganz klar. Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen von den Bänken, von der Patientenvertretung, von anderen? – Frau Bickel.

Frau Bickel (KBV): Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten nachgereicht, die doch eher der Fachinformation entsprechen. Da wurden die Ausschlussgründe bzw. die Einschränkungen genannt, wann Tofacitinib nicht angewendet werden sollte. Die Fachinformation ist Ihnen auch schon früher bekannt gewesen. Warum haben Sie diese Daten nicht schon im Dossierverfahren vorgelegt, sondern jetzt erst mit dem Stellungnahmeverfahren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schmitter.

Frau Schmitter (Pfizer): Wir haben auch vor dem Problem gestanden, dass die Aufforderung war, der Beschluss vonseiten des G-BA, die gesamte verfügbare Evidenz inklusive der ORAL SURVEILLANCE darzulegen. Das haben wir gemacht. In den Verfahren, die wir bisher kannten, lag der Fokus auf der Indikationsformulierung in 4.1. Das war der Grund, warum wir uns dafür entschieden haben. Die Population entsprechend der ORAL SURVEILLANCE haben wir noch mal ausgewertet, die im Endeffekt aber nicht der Population gemäß der PRAC-Empfehlung entspricht, die jetzt Eingang in die Fachinformation gefunden hat. Das war der Grund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es im Vorfeld als überholende Kausalität bezeichnet, aber darüber werden wir sicher noch zu diskutieren haben. – Ich habe jetzt noch Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Ich habe auch eine Nachfrage zu den jetzt nachgelieferten Daten für die Teilpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, die unter Berücksichtigung der Einschränkungen der aktuellen Fachinformation operationalisiert worden sind. Wir haben innerhalb der Stellungnahme und den vorgelegten Auswertungen für beide Studien relativ große diskrepante Angaben zur Größe der jeweiligen Teilpopulation

gesehen und wollten nachfragen, wie das zustande kommt. Ich nenne ein Beispiel: Für die Studie ORAL STANDARD gibt es zunächst eine Angabe in der Stellungnahme, dass insgesamt für beide Arme 112 Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation sind, in den Patientencharakteristikatabellen finden wir aber 137 Patientinnen und Patienten, und darüber hinaus sehen wir in den Auswertungen, beispielsweise in den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen, dass da teilweise diese 112 Patientinnen und Patienten eingegangen sind, teilweise aber auch 144 Patientinnen und Patienten. Das konnten wir so nicht nachvollziehen. Da wäre die Nachfrage, wie das zustande kommt bzw. welche Population die richtige ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Diese Unterschiede haben damit zu tun, dass wir für die Wirksamkeit die FAS-Population ausgewertet haben und für die Sicherheit die SAF-Population. Es gab einige Patienten, die sich in der SAF-Population befinden und nicht in der FAS-Population. Zusätzlich gibt es den Fakt, dass die Daten imputiert wurden. Das führt dazu: Manchmal hatten wir zu Baseline keine Daten für einige Patienten für einige Endpunkte, manchmal keine weitere Auswertung. Deshalb können wir für solche Patienten nicht die Auswertung im Unterschied zu Baseline durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Frau Nink.

Frau Nink: Ja, gerne. – Dazu würde ich noch mal nachfragen wollen. Wir kennen das Problem, dass es Patientinnen und Patienten gab, die nicht GCP-gemäß behandelt wurden, auch aus der anderen Bewertung. Das waren aber zum Beispiel in der Studie ORAL STANDARD insgesamt 11 Patientinnen und Patienten. Das kann den Unterschied nicht erklären. Was wir dann gar nicht mehr verstanden haben, ist, warum es zum Beispiel in den UE-Auswertungen manchmal 112 und manchmal 144 Patientinnen und Patienten sind. Das kann ich mir aus dem, was Sie jetzt gesagt haben, nicht ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Genet noch mal Ergänzung?

Frau Genet (Pfizer): Das muss ich nachschauen. Ich habe keine richtige Antwort dazu. Ich muss nachschauen und kann Ihnen gerne nachträglich Bescheid geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch mal Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch die Frage, wie Sie den Zulassungsstatus Ihres eigenen Präparates anhand der Fachinformation einschätzen. Wir haben unter 4.1 eine Formulierung, in der die Anwendungsgebiete formuliert sind. Die Einschränkung findet sich an einer anderen Stelle, nämlich unter 4.4. Unter 4.4 steht, bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die Raucher oder ehemaliger Raucher sind etc. und denen mit kardiovaskulärem Risiko *sollte* Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind. Ist das aus Ihrer Sicht für diese Patienten wirklich nicht zugelassen? Das ist das, was das IQWiG sagt. Sie sagen: Gemäß aktueller Zulassung ist das für diese Patienten nicht indiziert. Diese Frage würde ich gerne stellen, weil es sich nicht unter 4.1 findet, sondern unter 4.4.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Das ist in der Tat Premiere, das haben wir bisher noch nie in dieser Form gehabt. Was sagt der pharmazeutische Unternehmer? Wie ist seine rechtliche Einschätzung des Zulassungsstatus? – Bitte schön, Frau Schmitter.

Frau Schmitter (Pfizer): Aus unserer Sicht ist es noch zugelassen. Es sollte allerdings die Einschränkung beachtet werden, wie sie in Punkt 4.4 dargestellt ist, dass geprüft werden soll, ob noch geeignete Behandlungsoptionen für die Patienten verfügbar sind. Grundsätzlich ist es im Anwendungsgebiet unter 4.1 noch zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmitter. – Frau Bickel dazu, danach Frau Nink.

Frau Bickel: Nein, ich habe noch einen anderen Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann machen wir zuerst Frau Nink.

Frau Nink: Das war noch meine Meldung von eben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, haben Sie eine neue Meldung? Dann nehme ich Ihnen die neue Meldung sofort ab oder sind Sie vorläufig zufrieden, Frau Nink?

Frau Nink: Ich bin im Moment zufrieden, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Bickel.

Frau Bickel: Wir hatten heute schon eine andere Anhörung zu Upadacitinib, da habe ich die Frage auch schon gestellt. Es handelt sich hierbei um einen JAK-Inhibitor. Die Einschränkung, die Sie unter 4.4 haben, bezieht sich nicht nur auf die rheumatoide Arthritis, sondern auf alle Anwendungsgebiete; das muss man ganz klar sagen, auch wenn die ORAL-SURVEILLANCE-Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durchgeführt wurde. Wie sieht es bei den anderen JAK-Inhibitoren aus? Hat die EMA diese Zulassung auch bei den anderen JAK-Inhibitoren so ausgesprochen, dass sie unter 4.4 diese Einschränkung macht? Wie hat das die FDA vorgenommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Meng, bitte, und dann Frau Shieh.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Die EMA hat das nicht getan, hier sind die anderen JAK-Inhibitoren außen vor. Aber Sie haben es schon angesprochen, Frau Bickel. Die FDA hat hier vor einigen Wochen anders entschieden, die gehen von einem sogenannten Klasseneffekt aus und haben für alle JAK-Inhibitoren, wenn sie die Zulassung in der RA haben, grundsätzlich alle mit in diese Einschränkung hineingenommen. Das ist basierend auf dieser ORAL-SURVEILLANCE-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt wissen wir es genau, Frau Bickel, was Sie heute Morgen schon wussten. Okay. – Frau Dr. Hsieh.

Frau Dr. Hsieh (Pfizer): Ich habe nichts mehr hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Genau, dieser Klasseneffekt ist das, was ich gehört habe, dass es die FDA so entschieden hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben es heute Morgen heimlich gelesen, und der pU hat es offenbar nicht gelesen oder wollte es nicht lesen.

Frau Bickel: Deshalb fand ich das jetzt eine ganz interessante Information.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wir lernen im Laufe eines Tages wirkstoffübergreifend über Klasseneffekte. Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann frage ich Frau Schmitter: Möchten Sie zusammenfassen oder uns ein paar Abschlussworte mit auf den Weg geben, bevor wir zur nächsten Anhörung eilen?

Frau Schmitter (Pfizer): Danke für den Austausch, der nicht sehr lang war. Das Gespräch hat gezeigt, dass es keine neuen Erkenntnisse für die Patienten gibt, die nach wie vor uneingeschränkt mit Tofacitinib behandelt werden dürfen. Tofacitinib ist für diese Patienten nach wie vor eine wirksame und sichere Behandlungsoption, die den Vorteil der oralen Gabe bietet. – Vielen Dank und noch einen schönen Tag wünschen wir Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir werden das würdigen, was wir jetzt besprochen haben und, wie gesagt, unser Aufruf ist erfolgt, bevor wir die Intervention der EMA hatten. Vor diesem Hintergrund war das keine Bösartigkeit unsererseits, sondern es hat sich ein wenig überholt. Nicht, dass Sie meinen, wir wollten Sie quälen. Wir können damit diese Anhörung beenden. Danke an diejenigen, die uns jetzt verlassen. In sechs Minuten geht es mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:37 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-097 Tofacitinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Tofacitinib [rheumatoide Arthritis]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V

- Beschluss zu Baricitinib vom 21. September 2017
- Beschluss zu Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 bzw. 1. November 2018
- Beschluss zu Sarilumab vom 15. Februar 2018
- Beschluss zu Upadacitinib vom 16. Juli 2020
- Beschluss zu Filgotinib vom 15. April 2021

Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zu

- Leflunomid

IQWiG-Beauftragung zu Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis; IQWiG-Abschlussbericht A16-70 vom 23. Juli 2019

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib L04AA29 Xeljanz®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kann als Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.
Glukokortikoide	
Betamethason H02AB01 (z.B. Celestamine®)	Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie [...] Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, z. B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder mit extraartikulären Manifestationen [...]
Dexamethason H02AB02 (z.B. Dexamethason-ratiopharm®)	Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie [...] Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, z. B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder mit extraartikulären Manifestationen [...]
Methylprednisolon H02AB04 (z.B. Urbason®)	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: Rheumatische Erkrankungen: Aktive rheumatoide Arthritis mit schweren progredienten Verlaufsformen, z.B. schnell destruierend verlaufende Form und/oder extraartikuläre Manifestationen, [...]
Prednisolon H02AB06 (z.B. Decortin H®)	angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (...):Decortin H wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen. [...] Rheumatologie: [...] aktive rheumatoide Arthritis (...) mit schweren progredienten Verlaufsformen, z. B. destruierend verlaufende Formen (...) und/oder extraartikulären Manifestationen (...) [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Prednison H02AB07 (z.B. Prednison- ratiopharm®)</p>	<p>ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: Rheumatologie: - [...] Aktive rheumatoide Arthritis (...) mit schweren progredienten Verlaufsformen, z. B. schnell destruierend verlaufende Form (...) und/oder extraartikuläre Manifestationen (...) [...]</p>
<p>Klassische (synthetische) DMARDs (Basistherapeutika)</p>	
<p>Chloroquinphosphat P01BA01 zB Resochin®</p>	<p>Chronische Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) einschließlich juveniler chronischer Arthritis. [...] (Stand FI: 02/2019)</p>
<p>Hydrochloroquin- sulfat P01BA02 zB Quensyl®</p>	<p>Rheumatoide Arthritis. [...] (Stand FI: 09/2019)</p>
<p>Leflunomid L04AA13 zB Arava®</p>	<p>Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)) zur Behandlung von Erwachsenen mit: • aktiver rheumatoider Arthritis, [...] (Stand FI: 04/2018)</p>
<p>Methotrexat M01CX01 zB Lantarel® Tabl.</p>	<p>Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthrit)</p> <p>a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird. b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthrit) [...] (Stand FI: 11/2019)</p>
<p>Methotrexat M01CX01 zB Lantarel® Injektionslg.</p>	<p>Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthrit)</p> <p>a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird. b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthrit) [...] (Stand FI: 11/2019)</p>
<p>Sulfasalazin M01CX02</p>	<p>Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen. [...] (Stand FI: 10/2019)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

zB Medac®	
Sonstiges	
Azathioprin L04AX01 generisch	Azathioprin Heumann ist bei Patienten mit nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt, wenn Glukokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann: - Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis), die mit weniger toxischen, antirheumatischen Basis-Therapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) nicht kontrolliert werden können [...] (Stand: August 2016)
Ciclosporin L04AD01 Deximune®	Rheumatoide Arthritis: Behandlung von schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis. [...] (Stand: Dezember 2015)
Natriumauriothio- malat, M01CB01 Tauredon®	Chronische Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) (Stand: November 2012) <i>[derzeit keine Goldpräparate in D in Verkehr]</i>
Penicillamin M01CC01 Metalcaptase®	Chronische Polyarthritis rheumatica [...] (Stand: Dezember 2014)
Biologische DMARDs	
1. TNF-Inhibitoren	
Adalimumab L04AB04 Humira®	- Rheumatoide Arthritis Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. [...] (Stand FI: 11/2019)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Certolizumab Pegol L04AB05 Cimzia®</p>	<p>Rheumatoide Arthritis Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) angezeigt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [DMARDs]) einschließlich MTX ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden. • die Behandlung der schweren, aktiven und fortschreitenden RA bei Erwachsenen, die bisher nicht mit MTX oder anderen DMARDs behandelt wurden. <p>Für Cimzia wurde gezeigt, dass es bei gemeinsamer Verabreichung mit Methotrexat das Fortschreiten von radiologisch nachweisbaren Gelenkschäden reduziert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. [...] (Stand FI: 02/2020)</p>
<p>Etanercept L04AB01 (z.B. Enbrel®)</p>	<p>Rheumatoide Arthritis Enbrel ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist. Enbrel kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden. Enbrel ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. [...] (Stand FI: 11/2019)</p>
<p>Infliximab L04AB02 (z.B. Remicade®)</p>	<p>Rheumatoide Arthritis Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Methotrexat-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. <p>Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen [...] (Stand FI: 09/2019)</p>
<p>Golimumab L04AB06 Simponi®</p>	<p>Rheumatoide Arthritis (RA) Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD), einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist. • Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Es wurde gezeigt, dass Simponi in Kombination mit MTX die in Röntgenaufnahmen bestimmte Progressionsrate von Gelenkschäden verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. [...]
(Stand FI: 04/2020)

Biologische DMARDs 2. Sonstige

<p>Abatacept L04AA24 Orencia®</p>	<p><i>CTLA-4-Analogon zur Blockade der T-Zellaktivierung</i> Rheumatoide Arthritis ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprechen. Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. (Stand FI: 12/2019)</p>
<p>Anakinra L04AC03 Kineret®</p>	<p><i>IL-1β-Antagonist</i> Kineret ist bei Erwachsenen zur Behandlung der Symptome der rheumatoiden Arthritis (RA) in Kombination mit Methotrexat indiziert, die nur unzureichend auf Methotrexat allein ansprechen. [...] (Stand: März 2016)</p>
<p>Rituximab L01XC02 MabThera® i.v.</p>	<p><i>Anti-CD20-Antikörper</i> Rheumatoide Arthritis MabThera in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben. [...] (Stand FI: 03/2020)</p>
<p>Tocilizumab L04AC07 RoActemra®</p>	<p><i>IL-6-Antagonist</i> RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. • die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. <p>RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. [...]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(Stand FI: 04/2020)

<p>Sarilumab L04AC14 Kefzara®</p>	<p><i>IL-6-Antagonist</i> Kevzara 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 antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kevzara kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist. (Stand FI: 08/2017)</p>
---	---

Weitere gezielte Therapien: tsDMARDs

<p>Baricitinib L04AA37 Olumiant®</p>	<p><i>JAK-Inhibitor</i> Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. (Stand FI: 11/2019)</p>
--	--

<p>Tofacitinib L04AA29 Xeljanz®</p>	<p><i>JAK -Inhibitor</i> XELJANZ 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 antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. XELJANZ kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist. (Stand FI: 01/2020)</p>
---	---

<p>Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®</p>	<p><i>JAK-Inhibitor</i> RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden. (Stand FI: 02/2020)</p>
---	---

<p>Filgotinib L04AA45 Jyseleca®</p>	<p><i>JAK-Inhibitor</i> Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden. (Stand FI: 09/2020)</p>
---	---

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-097 (Tofacitinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews.....	22
3.3 Systematische Reviews	26
3.4 Leitlinien.....	35
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	68
Referenzen	70
Anhang	73

Abkürzungsverzeichnis

ABA	Abatacept
ACR	American College of Rheumatology-Kriterien
ADA	Adalimumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BARI	Baricitinib
CPG	Clinical Practice Guidelines
CZP	Certolizumab pegol
DAS28	Disease Activity Score
DMARDs	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
ES	Erosion Score
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ETN	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GOL	Golimumab
GoR	Grade of Recommendations
HAQ/-DI	Health Assessment Questionnaire/-Disability Index
HCQ	Hydroxychloroquine
HR	Hazard Ratio
IFX	Infliximab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTX	Methotextrate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
OR	Odds Ratio
PBO	Placebo
PtGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
RA	Rheumatoid Arthritis
RR	Relatives Risiko
RTX	Rituximab
SARI	Sarilumab

SDAI	Simplified Disease Activity Index score
SER	Spanish Society of Rheumatology
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSZ	Sulfasalazine
TCZ	Tocilizumab
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation rheumatoide Arthritis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.04.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1797 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 23 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2021 [8].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Filgotinib (Rheumatoide Arthritis), vom 15. April 2021

Indikation

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Filgotinib in Monotherapie für

- a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹⁾ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Filgotinib in Kombinationstherapie mit MTX für

- a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹⁾ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben;

¹⁾ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Filgotinib in Monotherapie für

- b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

Filgotinib in Kombinationstherapie mit MTX für

- b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX

Filgotinib in Monotherapie für

- c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Filgotinib in Kombinationstherapie mit MTX für

- c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit

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

Ausmaß des Zusatznutzens

- a1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- a2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- b2) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab + MTX
- c1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- c2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2020 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juli 2020 / 11. August 2020 - Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis)

Indikation

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Upadacitinib in Monotherapie für

- a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren²⁾ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

²⁾ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Upadacitinib in Kombinationstherapie mit MTX für

- a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren³⁾ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Upadacitinib in Monotherapie für

- b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit);

Upadacitinib in Kombinationstherapie mit MTX für

- b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)

Upadacitinib in Monotherapie für

- c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

³⁾ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Upadacitinib in Kombinationstherapie mit MTX für

c2A) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28 CRP > 5,1];

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Upadacitinib in Kombinationstherapie mit MTX für

c2B) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28 CRP ≤ 5,1];

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- a2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- b2) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab + MTX
- c1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- c2A) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Abatacept + MTX
- c2B) Ein Zusatznutzen gegenüber Abatacept +MTX ist nicht belegt

G-BA, 2020 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am 27.06.2020 | Leflunomid - Beschluss vom: 16.08.2007 / 15.05.2008

Indikation

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum. Es ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit aktiver rheumatoider Arthritis und aktiver Psoriasis-Arthritis.

Eine Zulassung für die Indikation der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurde von der EMEA im November 2005 abgelehnt.

Die Behandlung mit Leflunomid wird mit einer Dosierung von 100 mg täglich über drei Tage begonnen. Die empfohlene Erhaltungsdosis bei rheumatoider Arthritis beträgt 10 bis 20 mg Leflunomid täglich. Die Dosis von 20 mg hat Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit, während die 10-mg-Dosierung ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweist.

Bei Psoriasis-Arthritis beträgt die Erhaltungsdosis 20 mg täglich.

Die Therapie sollte nur von Fachärzten, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung von rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis verfügen, eingeleitet und überwacht werden (in der Regel von internistischen Rheumatologen).

Wirkungen

Leflunomid wirkt antiproliferativ und hat immunsuppressive und antiphlogistische Eigenschaften. Als wesentlicher Wirkmechanismus gilt die Hemmung des Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase. Hierdurch wird die Synthese von Pyrimidin bzw. Nukleinsäuren beeinträchtigt. Die Proliferation aktivierter Lymphozyten wird gehemmt.

Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Effektivität von Leflunomid bei RA wurde in 3 großen randomisierten kontrollierten doppel-blinden multizentrischen Studien über 6 und 12 Monate untersucht (US 301, MN 301, MN 302). Diese Studien wurden anschließend bei erhaltener Verblindung mit verbliebenen Patienten bis zu zwei Jahren fortgeführt (US 301, MN 303 / MN 305, MN 304). Primäre Effektivitätsparameter waren in allen Studien die Verbesserungen nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR: Reduzierung der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke zzgl. 3 von 5 weiteren Kriterien).

Zwei Studien hatten in der Anfangsphase einen Placebo-Arm. Direkte Vergleiche mit anderen Basistherapeutika erfolgten in diesen Studien mit MTX und SSZ.

Gegenüber Placebo erwies sich Leflunomid als effektives Basistherapeutikum mit signifikanter Verbesserung der ACR Response, des Funktionsstatus sowie einer Verminderung der radiologisch erfassbaren Progression (MN 301, US 301).

In der hauptsächlich in Europa durchgeführten Studie MN 302/ MN 304 und der nordamerikanischen Studie US 301 wurden Leflunomid vs. MTX bzw. Leflunomid vs. MTX vs. Placebo untersucht.

In MN 302/ MN 304 (1-Jahreskohorte = 999; 2-Jahreskohorte = 612) waren die ACR 20 Responder-Raten der 1-Jahreskohorte unter MTX signifikant höher. Dieser Unterschied blieb im zweiten Jahr numerisch bestehen, war aber nicht mehr signifikant.

Bezogen auf den Funktionsstatus gemessen am Health Assessment Questionnaire (HAQ) war MTX dem Leflunomid in der 1-Jahreskohorte ebenfalls überlegen. Der Unterschied war in der 2-Jahreskohorte nicht mehr signifikant.

Die Auswertung radiologischer Befunde von 64% der Patienten nach dem Larsen-Score ergab in beiden Behandlungsgruppen im ersten Jahr eine geringe Progression der radiologischen Veränderungen. Im zweiten Jahr wurde unter MTX eine Verminderung, unter Leflunomid keine weitere Progression der radiologisch erkennbaren Gelenkschäden beobachtet. Der Unterschied zugunsten MTX war statistisch signifikant.

Im Gegensatz zur europäischen Studie waren in der nordamerikanischen Studie US 301 (1-Jahreskohorte = 482; 2-Jahreskohorte = 235) die ACR Responder-Raten in der ITT-Analyse unter MTX und Leflunomid statistisch nicht unterschiedlich.

Der Funktionsstatus - gemessen am HAQ - war dagegen sowohl in der 1- als auch in der 2-Jahreskohorte signifikant gebessert bei den mit Leflunomid gegenüber MTX behandelten Patienten.

Die Auswertung radiologischer Befunde von 73% der Patienten nach dem Sharp-Score ergab eine Verlangsamung der Progression unter Leflunomid und MTX gegenüber Placebo. Dieser Effekt war unter Leflunomid und MTX ähnlich stark ausgeprägt (Veränderung des Sharp-Scores in der 1. Jahreskohorte 0,53 Leflunomid vs. 0,88 MTX vs. 2,16 PL, Leflunomid vs. MTX $p=0,05$, Veränderung des Sharp-Scores in der 2-Jahreskohorte 1,6 Leflunomid vs. 1,2 MTX $p=0,65$).

Während also in MN 302 / 304 Leflunomid weniger effektiv war als MTX, zeigte sich in US 301 eine vergleichbare Wirksamkeit. Als mögliche Erklärungen für die unterschiedlichen Studienergebnisse wurden sowohl Unterschiede der Häufigkeit einer Folsäure-Supplementation (90% in US 301, 10% in MN 302/ 304), des Studiendesigns (nur in US 301 bestand die Möglichkeit des Therapiewechsels nach 4 Monaten bei ungenügendem Ansprechen) und der Studienpopulation (durchschnittlich längere Krankheitsdauer in US 301) diskutiert.

In der europäischen Studie MN 301 / MN 303 / MN 305 wurde Leflunomid vs. SSZ vs. Placebo geprüft (6-Monatskohorte = 358; 1-Jahreskohorte = 168; 2-Jahreskohorte = 146). Die 6-Monats- und 1-Jahres-Daten zeigten anhand der primären Endpunkte (ACR 20 Response-Kriterien, radiologische Progression anhand des Sharp Scores) eine äquivalente Wirksamkeit von Leflunomid und SSZ. Nach zwei Jahren waren die ACR 20 Response-Raten signifikant größer unter Leflunomid. Der Funktionsstatus war nach sechs Monaten unter beiden DMARDs klinisch bedeutsam gebessert. Die Verbesserung war unter Leflunomid ausgeprägter als unter SSZ (nach sechs Monaten Leflunomid $-0,50$ vs. SSZ $-0,29$ $p<0,03$). Die Aussagekraft der 2-Jahres-Daten ist beeinträchtigt durch das Studiendesign und die relativ hohen Abbruchraten (nur 116 Patienten beendeten die Studie, zweimalige Verlängerung jeweils nur mit den Patienten, die einer Verlängerung zustimmten).

ACR Response-Raten in den Hauptstudien zu Leflunomid, angegeben ist die Signifikanz des Unterschiedes von Leflunomid (LEF) zum jeweils aktiven Studienarm

	MN 301 6 Mo				US 301 1 Jahr				MN 302 1 Jahr		
	LEF	SSZ	PL		LEF	MTX	PL		LEF	MTX	
n	133	133	92		182	182	118		501	498	
ACR 20%	55%	56%	29%	n.s.	52%	46%	26%	n.s.	51%	65%	s.
ACR 50%	33%	30%	14%	n.s.	34%	23%	8%	n.s.	22%	34%	s.
ACR 70%	10%	8%	2%	n.s.	20%	9%	4%		15%	20%	
2 Jahre	MN 305				US 301				MN 304		
n	60	57			98	101			290	317	
ACR 20%	82%	60%	-	s.	53%	48%	-	n.s.	64%	72%	n.s.
ACR 50%	52%	25%	-	s.	34%	28%	-	n.s.	34%	38%	n.s.
ACR 70%	25%	17%	-		17%	12%	-	n.s.	15%	20%	n.s.

Eine Metanalyse, in die hauptsächlich die oben genannten Studien eingingen, kommt zu dem Schluss, dass die klinische Effektivität von Leflunomid und MTX vergleichbar ist. Dagegen ergeben sich beim Vergleich von Leflunomid zu SSZ nach zwei Jahren Anhaltspunkte für eine Überlegenheit der klinischen Effektivität von Leflunomid. Alle drei Basistherapeutika zeigen nach radiologisch erfassbaren Kriterien einen gleichermaßen verlangsamen Effekt.

In randomisierten klinischen Studien wurden bisher die Kombinationen von Leflunomid mit MTX und SSZ untersucht. Eine Überlegenheit dieser Kombinationstherapien gegenüber einer Monotherapie mit Leflunomid wird durch diese Studien nicht belegt.

Kombinationsbehandlungen mit Biologika sind nicht ausreichend untersucht. Hierzu existieren bisher nur retrospektive und prospektive Fallserien mit überwiegend kleiner Fallzahl.

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Pharmakologisch zeichnet sich Leflunomid durch eine lange Halbwertszeit und eine bis zu zwei Jahre anhaltende Verweildauer des aktiven Metaboliten im Organismus aus. Dies muss bei Umstellungen auf andere potentiell toxische DMARDs beachtet werden. Bei der Anwendung der Substanz sind die Empfehlungen zur Therapiesicherheit strikt zu beachten. Gegebenenfalls muss ein Auswaschverfahren mit Cholestyramin erfolgen.

Leflunomid verursacht vermutlich schwerwiegende fetale Schädigungen und ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen, die schwanger werden wollen, müssen die Therapie beenden und entweder ein Auswaschverfahren anwenden oder eine Wartezeit bis zu 2 Jahren einhalten. Erst wenn nachweislich die Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l liegen, besteht kein teratogenes Risiko mehr.

Überwiegend traten Nebenwirkungen in der Anfangsphase der Therapie auf. Sie führten in Studien bei 14% - 22% der Patienten zum Therapieabbruch. Nebenwirkungen, die in Studien häufiger zum Therapieabbruch führten, waren Durchfall, Übelkeit, Transaminasenerhöhung, reversible Alopezie und Hypertonie.

Eine Hypertonie oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie, welche unter Leflunomid in 6% – 11% der Fälle und damit 2 – 3mal häufiger als in den Vergleichsgruppen auftrat, manifestierte sich nicht selten erst im zweiten Behandlungsjahr.

Nach Fachinformation ist Leflunomid u. a. kontraindiziert bei:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- schwerem Immundefekt,
- schweren Infektionen,
- deutlich eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen haben als die rheumatoide Arthritis,
- schwerer Hypoproteinämie,
- mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz sowie
- schwangeren oder stillenden Frauen und
- Frauen, die keinen ausreichenden Empfängnisschutz praktizieren.

Hepatotoxizität

Die EMEA hatte 2001 auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko schwerwiegender hepatotoxischer Reaktionen unter Leflunomid hingewiesen und zunächst ein monatliches Monitoring der Leberwerte in den ersten 6 Monaten einer Behandlung mit Leflunomid empfohlen. 2003 wurde eine Erhöhung der Frequenz auf 2-wöchentliche Kontrollen empfohlen.

Nachbeobachtungen der Zulassungsstudien bis zu 5 Jahren sowie klinische Studien zu Kombinationen von Leflunomid mit MTX oder SSZ zeigen, dass Leflunomid mit einer relevanten Erhöhung der Leberenzyme (größer 3x Norm) bei 1,5 – 4,4 % der Patienten verbunden ist. Diese waren jedoch im Verlauf nach Dosisreduzierung oder Abbruch der Behandlung reversibel.

Eine Auswertung der Aetna-US-Datenbank (retrospektive Kohortenanalyse von ca. 40.000 RA-Patienten) ergab für hepatozelluläre Nekrosen Inzidenzen unter Leflunomid von 2,4 pro 10.000 Patientenjahre (1 Fall bei 2.633 Pat.) und unter MTX von 0,6 pro 10.000 Patientenjahre (2 Fälle bei 9.514 Pat.).

Weitere Auswertungen großer Datenbanken amerikanischer Krankenversicherungen und nationaler Register von Rheumapatienten durch die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) 2003 bestätigten die insgesamt geringe Rate ernsthafter, stationär behandlungsbedürftiger hepatotoxischer Reaktionen von ca. 2 pro 10.000 Patientenjahre, die sich nicht signifikant von den Raten anderer DMARDs wie MTX unterscheidet.

Nach Prüfung der in spontanen Meldesystemen berichteten Einzelfällen von akutem Leberversagen kommt die FDA zu dem Schluss, dass nur vereinzelt ein Zusammenhang mit Leflunomid wahrscheinlich war. Angesichts dieses sehr geringen, jedoch lebensbedrohlichen Risikos ist eine sorgfältige Überwachung der Leberwerte entsprechend den Empfehlungen der EMEA auch weiterhin notwendig. Dies gilt besonders bei Kombination mit weiteren hepatotoxischen Substanzen, wie z. B. MTX. Bei Erhöhung der Leberenzyme auf das Zweifache der Norm sollte eine Dosisreduzierung auf 10 mg

Leflunomid, bei Persistenz oder Erhöhung über das Dreifache der Norm muss ein Therapieabbruch mit Auswaschverfahren erfolgen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Rheumatoide Arthritis

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) sollten möglichst frühzeitig mit Basistherapeutika (Basistherapeutikum = Disease Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) behandelt werden, um die Entwicklung von Funktionseinschränkungen zu vermeiden.

Ein engmaschiges Monitoring der Krankheitsaktivität unter Therapie mit DMARDs ist wichtig für die Prognose der Erkrankung. Ein unzureichendes Ansprechen sollte umgehend zu Therapie-Modifikationen führen.

Bei früher RA sind Methotrexat (MTX) und Sulfasalazin (SSZ) sowohl hinsichtlich ihres Effektivitäts- und Toxizitätsprofils als auch unter wirtschaftlichem Aspekt DMARDs der ersten Wahl. Chloroquin, Auranofin und Hydroxychloroquin werden bei früher RA als schwächer wirksam eingeschätzt als MTX, SSZ, parenterales Gold, Ciclosporin und Penicillamin.

Leflunomid ist dagegen bisher nicht untersucht bei Patienten im frühen Stadium der RA.

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien hat sich Leflunomid als ähnlich wirksam erwiesen wie MTX oder SSZ (s.u. Abschnitt Wirksamkeit). Unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten bietet es sich als Mittel der zweiten oder dritten Wahl an.

Bei therapierefraktären Verläufen kann sein Einsatz erwogen werden bevor auf einen TNF Alpha Blocker umgestellt wird.

Die Überlegenheit einer Kombination von Leflunomid mit einem Tumornekrosefaktor (TNF) Alpha Blocker gegenüber einer TNF Alpha Blocker Monotherapie ist durch randomisierte kontrollierte Studien nicht belegt. Vergleichende Studien zur Kombination von TNF Alpha Blockern mit MTX gibt es nicht. Es ist bisher kein TNF Alpha Blocker explizit für eine Kombinationstherapie mit Leflunomid zugelassen.

Bei ungesichertem Nutzen und erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen ist eine Kombinationstherapie von Leflunomid mit TNF Alpha Blockern in der Regel unwirtschaftlich. Für den Fall einer Unverträglichkeit von MTX auch in niedrigeren Dosierungen bzw. Vorliegen von Kontraindikationen, die den Einsatz von MTX ausschließen, sind die TNF Alpha Inhibitoren Adalimumab und Etanercept auch als Monotherapie zugelassen. Bei Versagen einer Therapie mit TNF Alpha Blockern stehen für diese Situation zugelassene Biologicals wie Abatacept oder Rituximab zur Verfügung.

G-BA, 2018 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Sarilumab

Indikation

Kevzara® 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 antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Kevzara kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren⁴⁾ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
- b1) Sarilumab in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

- b2) Sarilumab in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

⁴⁾ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b1) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab
- b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 / 1. November 2018 - Tofacitinib

Indikation

Xeljanz® 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 antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Xeljanz® kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren⁵⁾ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
 - b1) Tofacitinib in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

⁵⁾ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

- b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab.
b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab + MTX.
c) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [13].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. September 2017 - Baricitinib

Indikation

Baricitinib (Olumiant®) ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren⁶⁾ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
b1) Baricitinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARD) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

- b2) Baricitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD – Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab.
b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab + MTX.
c) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

⁶⁾ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

IQWiG, 2019 [15].

Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis - Abschlussbericht

Auftrag: A16-70

Version: 1.0

Stand: 23.07.2019

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von Biologika im Vergleich untereinander bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit rheumatoider Arthritis. Alle zum Zeitpunkt der Beauftragung durch den G-BA zugelassenen Biologika sollten untereinander verglichen werden und waren damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention.

[...]

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 6 Monaten (24 Wochen) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Eine systematische Literaturrecherche [...] wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials, [...] Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database [durchgeführt].

Die letzte Suche fand am 02.03.2017 statt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Dokumente von Herstellerfirmen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, die Website des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

[...] Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Für Studien, deren Kontrollintervention ausschließlich als Brückenkompator in eine Netzwerk-Metaanalyse (NMA) einging, wurde das Verzerrungspotenzial nur bewertet, wenn es als Faktor bei Überprüfung der Strukturqualität zu untersuchen war oder wenn es zur Ableitung der Beleglage ausschlaggebend war (Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschieds auf Basis eines indirekten Vergleichs, bei dem für eines der oder beide Biologika nur 1 Studie vorlag). [...]

Da das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung der Vergleich der Biologika untereinander war, wurden ausschließlich NMAs berechnet, in denen mindestens 50 % der für eine Teilfragestellung zugelassenen Biologika abgebildet waren.

Die Einzelergebnisse wurden mithilfe von NMA analysiert, sofern für die Studien innerhalb der jeweiligen Teilfragestellungen eine ausreichende Strukturqualität vorlag, das heißt, die Annahmen von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz waren erfüllt oder nicht offensichtlich verletzt [...]

Fazit

Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen (Teilfragestellung 4)

In der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Biologika untereinander verglichen: Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Tocilizumab. Es lagen nur 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika vor.

Die Beleglage ist wie folgt:

- In der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen besteht für das primäre Therapieziel der klinischen Remission für Adalimumab, Certolizumab Pegol und Golimumab gegenüber Anakinra jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.
- Für Abatacept, Adalimumab, Infliximab und Tocilizumab gegenüber Anakinra gibt es jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität.
- Für Abatacept und Tocilizumab zeigt sich gegenüber Anakinra jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen für den Endpunkt Schmerz.
- Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des Short Form 36 – Health Survey) gibt es einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Golimumab gegenüber Anakinra.
- Für Certolizumab Pegol gibt es gegenüber allen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für 1 oder mehrere der folgenden 3 Endpunkte: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Infektionen, schwerwiegende Infektionen. Darüber hinaus zeigt sich für Golimumab sowie Tocilizumab jeweils gegenüber Infliximab ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen.
- Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis gibt es einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Anakinra jeweils gegenüber Abatacept, Adalimumab, Etanercept und Infliximab sowie von Tocilizumab gegenüber Abatacept.
- Für alle weiteren Endpunkte gibt es für keines der Biologika gegenüber einem anderen Biologikum einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden in der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen.

Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Biologikum-Versagen (Teilfragestellung 6)

In der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Biologikum-Versagen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Biologika untereinander verglichen: Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Rituximab und Tocilizumab. Für Anakinra, Etanercept und Infliximab wurden keine relevanten Studien identifiziert, sodass kein Vergleich mit den anderen Biologika möglich war. Es lag nur 1 Studie mit einem direkten Biologikavergleich vor.

Die Beleglage ist wie folgt:

- Für keines der Biologika gibt es für das primäre Therapieziel der klinischen Remission oder für einen anderen Endpunkt einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden gegenüber einem anderen Biologikum.

Weitere Teilfragestellungen

Für folgende Teilfragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde aufgrund der unzureichenden Datenlage kein Fazit gezogen:

- Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen und Vorbehandlung mit weiteren konventionellen, synthetisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Teilfragestellung 2)
- Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit und Vorbehandlung mit weiteren konventionellen, synthetisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Teilfragestellung 3)
- Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit und Biologikum-Versagen (Teilfragestellung 7)

Kommentare zum Review

- keine Differenzierung der Schweregradierung von RA in den Empfehlungen (bspw. mittelschwere bis schwere RA).

3.2 Cochrane Reviews

Ruiz Garcia V et al., 2017 [20].

Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults

Fragestellung

To assess the clinical benefits and harms of certolizumab pegol (CZP) in people with RA who have not responded well to conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).

Methodik

Population:

- Adults (18 years and older) with RA who have persistent disease activity.

Intervention:

- Certolizumab pegol (CZP) at any dose.

Komparator:

- placebo or any DMARD including other biologic agents used to treat RA

Endpunkte:

- proportion of participants achieving an ACR50
- Health-related quality of life, such as the Health Assessment Questionnaire (HAQ) or Short Form Health Survey (SF-36)
- Disease Activity Score (DAS28 or other versions of DAS)

- Radiological changes (erosion score (ES), modified total Sharp score, joint space narrowing)
- Serious adverse events (SAEs)
- All withdrawals
- Withdrawals due to adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Searched in MEDLINE; Embase; CINAHL; Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), HTA, DARE, NHS EED (the Cochrane Library); SCOPUS; TOXLINE (TOXNET), ClinicalTrials.gov; the WHO International Clinical Trials Registry Platform (apps.who.int/trialsearch/); clinical trial meta-register database (www.controlled-trials.com/mrct/); reference lists of all identified studies
- Latest update 26 September 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 RCTs in total

Qualität der Studien:

- We rated most of the trials at low risk of bias. The overall likelihood of bias seemed to be low.

Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias); ACR50	Blinding (performance bias and detection bias); All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias); ACR50	Incomplete outcome data (attrition bias); All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)
Atsumi 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CDP870-004 2001	+	?	-	-	-	-	+	?	-	-
Choy 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Choy 2012	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Emery 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fleischmann 2009	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Keystone 2008	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NCT00993317	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Smolen 2009	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Smolen 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Weinblatt 2012	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Yamamoto (a) 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Yamamoto (b) 2014	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Østergaard 2015	+	+	?	?	+	+	+	+	+	?

Studienergebnisse:

Certolizumab pegol 200 mg sc (with or without MTX) versus placebo (with or without MTX) for rheumatoid arthritis in adults						
Patient or population: patients with rheumatoid arthritis in adults Settings: adults (18 years old or more) who have persistent disease activity Intervention: certolizumab pegol 200 mg sc (with or without MTX) versus placebo (with or without MTX)						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Summary of findings certolizumab pegol 200 mg sc (with or without MTX) versus placebo (with or without MTX)				
ACR 50% improvement Follow-up: mean 24 weeks 200 mg sc certolizumab pegol	87 per 1000	359 per 1000 (328 to 391)	RR 3.80 (2.42 to 5.95)	1445 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Absolute risk difference = 25% (95% CI 20% to 33%). Relative per cent change = 280% (142% to 495%). NNTB = 4 (3 to 5)
HAQ change from baseline Scale from: 0 to 3. Follow-up: mean 24 weeks (lower scores means better function) 200 mg sc certolizumab pegol	The mean HAQ change from baseline in the control groups was -0.13	The mean HAQ change from baseline in the intervention groups was 0.35 lower (0.43 to 0.26 lower)	MD -0.35 (-0.43 to -0.26)	1268 (4 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Absolute risk difference = -12% (95% CI -9% to -14%). Relative per cent change = -21% (-15% to -25%). NNT = 8 (7 to 11)
Proportion of patients achieving DAS < 2.6 (remission) Follow-up: mean 24 weeks 200 mg sc certolizumab pegol	123 per 1000	216 per 1000 (194 to 247)	RR 2.94 (1.64 to 5.28)	2420 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Absolute risk difference = 10% (95% CI 8% to 16%). Relative per cent change = 194% (64% to 428%). NNT = 8 (6 to 12)
Radiological changes: Erosion Scores (ES) Scale from: 0 to 230 Follow-up: 24 weeks 200 mg sc certolizumab pegol	The mean radiological changes: Erosion Scores (ES) in the control groups was 0.7	The mean Radiological changes: Erosion Scores (ES) in the intervention groups was 0.67 lower (0.96 to 0.38 lower)	MD -0.67 (-0.96 to -0.28)	714 (2 studies)	⊕⊕○ moderate ¹	Absolute risk difference = -0.29% (95% CI -0.42% to -0.17%). Relative per cent change = -2.90% (-4.16% to -1.65%). NNT = 6 (4 to 10)
Serious adverse events Follow-up: 12 to 24 weeks 200 mg sc certolizumab pegol	58 per 1000	85 per 1000 (59 to 120)	Peto OR 1.47 (1.13 to 1.91)	3927 (9 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Absolute risk difference = 3% (95% CI 1% to 4%). Relative per cent change = 47% (13% to 91%). NNTH = 33 (25 to 100)
All Withdrawals: All doses of certolizumab pegol vs placebo Follow-up: 0 to 52 weeks	524 per 1000	231 per 1000 (203 to 291)	RR 0.47 (0.39 to 0.56)	5200 (13 studies)	⊕⊕○ moderate ²	Absolute risk difference = -29% (95% CI -16% to -42%). Relative per cent change = -53% (-44% to -61%). NNTH = 3 (2 to 6)
Withdrawals due to adverse events All doses of certolizumab pegol versus placebo Follow-up: 0 to 52 weeks	38 per 1000	52 per 1000 (40 to 73)	Peto OR 1.45 (1.09 to 1.94)	5236 (12 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Absolute risk difference = 2% (95% CI 0% to 3%). Relative per cent change = 45% (9% to 94%). NNTH = 58 (28 to 329)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
 CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio; **OR**: Odds ratio; **NNTB**: number needed to treat for an additional beneficial outcome

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹We downgraded the quality of evidence by one level for risk of bias due to attrition bias analysed per protocol. We have rated all the trials at low risk for attrition bias since reasons for attrition/exclusions were reported in most of them, and reasons were similar. However, for HAQ-DI and radiological changes we can only conduct a per protocol analysis, as these are continuous outcomes that count the average number of participants still in the trials. For DAS remission, ACR50, SAEs, all withdrawals and withdrawals due to AEs we conducted an ITT analysis, which is a more conservative approach, not requiring downgrading.

²We downgraded the quality of evidence by one level for inconsistency, due to heterogeneity (not all the confidence intervals overlap, and I² is 79%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review confirms that certolizumab pegol compared with placebo is clinically beneficial, improving ACR50, quality of life and increasing the chance of remission. In addition certolizumab pegol compared with placebo reduces the risk of radiographic damage. There is a potential risk of serious adverse events, including hypertension and tuberculosis in susceptible individuals, which should be borne in mind when considering certolizumab pegol. There was no direct evidence comparing certolizumab with other TNF inhibitors.

There is a moderate to high certainty of evidence, obtained from randomised controlled trials, that certolizumab pegol, alone or combined with methotrexate, is beneficial in the treatment of RA. It improved ACR50 (pain, function and other symptoms of RA), health-related quality of life, and the chance of remission of RA, reduced joint damage as seen on the x-ray, but increased serious adverse events. Fewer people stopped taking their treatment, but most of those who did stopped because of serious adverse events. Adverse events were more frequent with active treatment. We found a clinically but not statistically significant risk of serious adverse events.

Kommentare zum Review

- keine Differenzierung der Schweregradierung von RA in den Empfehlungen (bspw. mittelschwere bis schwere RA);
- teilweise Placebovergleiche;
- Alle Studien wurden von UCB, dem Hersteller von certolizumab pegol, finanziert.

3.3 Systematische Reviews

Fakhouri W et al., 2020 [6].

A Network Meta-Analysis to Compare Effectiveness of Baricitinib and Other Treatments in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Methotrexate

Zielsetzung

The objective of this network meta-analysis (NMA) was to evaluate the effectiveness of BARI 4 mg (oral, JAK 1/2 inhibitor) combined with MTX compared to other targeted synthetic/biologic DMARDs combination therapy with MTX, in moderate-to-severe RA MTX-IR patients.

Methodik

Population:

- adult (≥ 18 years) moderate-to-severe RA MTX-IR patients

Intervention/Komparator:

- targeted synthetic/biologic DMARDs (abatacept [ABA], ADA, CZP, ETN, GOL, IFX, rituximab (RTX), TCZ, tofacitinib [TOFA], sarilumab [SARI], MTX, csDMARDs and BARI)

Endpunkte:

- [...], ACR50, and ACR70

Recherche/Suchzeitraum:

- SLR searches were conducted between 1999 and 2017, in MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, Biosciences Information Service, the Cochrane Library, and Cochrane and European Union's trials registers
- Abstracts from EULAR, ACR, and the British Society for Rheumatology meetings were searched from 2013 to 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- quality assessment of trials was performed to standards recommended by the Centre for Reviews and Dissemination

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 trials for ACR20:
 - With the exception of the ATTRACT trial (IFX 3 mg + MTX vs Placebo [PBO] + MTX), which only reported results for ACR20, all other trials presented results for all three ACR response rates.

Charakteristika der Population:

- In most trials included in the primary analysis, mean duration of disease was 7 to 11 years. Only one trial (AMPLE) reported a mean duration of disease of less than 2 years. As was to be expected, the percentage of males was low (mostly 15 to 25%). Mean age (SD) ranged from 46.7 (12.2) to 57.20 (11.40). Across trials, the majority of patients were rheumatoid factor positive (>80%). The mean number of tender and swollen joints at baseline was influenced by corresponding inclusion criteria. Three trials reported baseline scores using the Clinical Disease Activity Index (CDAI) (mean: 36.0–38.6) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) (mean: 21.2 –40.3). Most of the trials reported either DAS28–ESR or DAS28–CRP, and mean DAS28–ESR and DAS28–CRP scores ranged from 5.5–6.9 and 5.3–6.4, respectively.

Qualität der Studien:

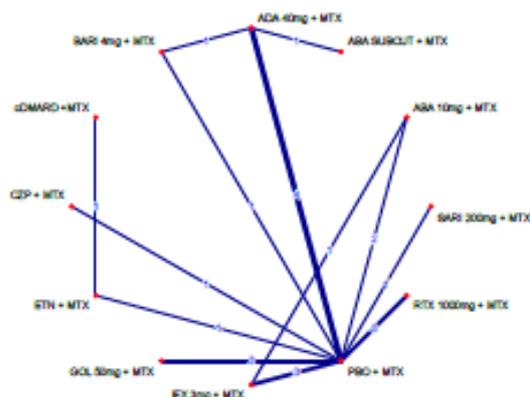
Table S8 Summary of Quality Assessment of included Randomized Controlled Trials (primary analysis, N=19)

Trial Name (Reference)	Randomized Appropriately	Concealment of Allocation	Groups Similar for Prognostic Factors?	Were Care Providers, Participants, and Outcome Assessors Blind to Treatment Allocation?	Any Unexpected Imbalances in Drop-outs?	More Outcomes Measured Than Reported?	Did the Analysis Include an Intention-to-Treat Analysis? If so, Was This Appropriate, and Were Appropriate Methods Used to Account for Missing Data?
AIM ¹	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
AMPLE ²	Unclear	Unclear	Yes	No	No	No	Yes
ARMADA ³	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	No
ATTEST ⁴	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes
ATTRACT ⁵	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Unclear
Edwards et al. (2004) ⁶	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	No	Yes
GO-FORTH ⁷	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	No	No	Yes
GO-FORWARD ⁸	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No	Yes
Keystone et al. (2004) ⁹	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	No	No	Yes
Kim et al. (2007) ¹⁰	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	No	No	Yes
Li et al. (2013) ¹¹	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	No	No	Yes
Machado et al. (2015) ¹²	Unclear	No	Yes	No	No	No	Yes
MOBILITY ¹³	Unclear	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
RA-SCORE ¹⁴	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
RA-BEAM	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	No	No	Unclear

Trial Name (Reference)	Randomized Appropriately	Concealment of Allocation	Groups Similar for Prognostic Factors?	Were Care Providers, Participants, and Outcome Assessors Blind to Treatment Allocation?	Any Unexpected Imbalances in Drop-outs?	More Outcomes Measured Than Reported?	Did the Analysis Include an Intention-to-Treat Analysis? If so, Was This Appropriate, and Were Appropriate Methods Used to Account for Missing Data?
RAPID-C ¹⁵	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No	No
SERENE ¹⁶	Unclear	Unclear	Yes	unclear	No	No	Yes
START ¹⁷	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes
Weinblatt et al. (1999) ¹⁸	Unclear	Yes	No	Yes	Unclear	No	Unclear

Studienergebnisse:

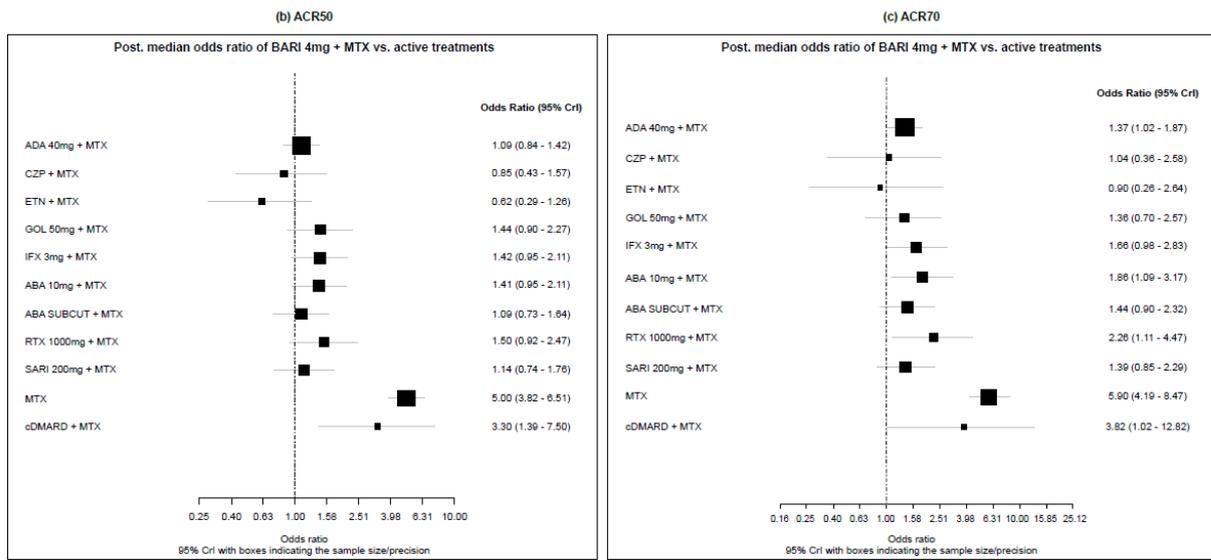
Figure 1. Network of Evidence for ACR20 Response at Week 24 (MTX-IR Population; Primary Analysis)



Lines are weighted according to the number of trials comparing the given 2 treatments. The primary analysis includes 19 trials for ACR20 and 18 trials for ACR50/ACR70 (minus ATTRACT (IFX 3 mg + MTX vs PBO + MTX)).

No differences were found between BARI 4 mg + MTX and comparators on the ACR50 response. On the ACR70 response, BARI 4 mg + MTX was found to be statistically significantly more effective than ADA 40 mg + MTX (OR: 1.37; 95% CrI: 1.02–1.87); ABA 10 mg + MTX (OR: 1.86; 95% CrI: 1.09–3.17); and RTX 1000 mg + MTX (OR: 2.26; 95% CrI: 1.11–4.47) (Figure 2).

Figure 2. Forests Plots ACR 50/70) – (MTX-IR Population; Primary Analysis)



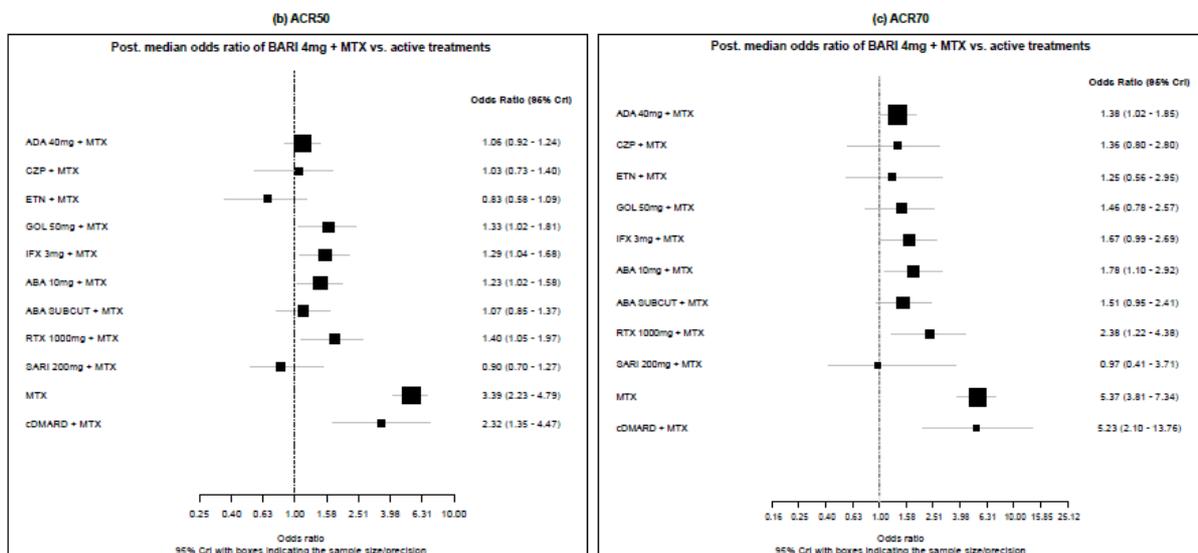
Odds ratios (OR) presented refer to BARI 4 mg + MTX vs active treatments. Therefore, ORs >1 are in favor of BARI 4 mg + MTX, whereas ORs <1 are in favor of the comparator. The primary analysis includes [...] 18 trials for ACR50/ACR70.

Baseline Risk Adjustment

Bayesian network meta-regressions adjusting for the variability in PBO response rates across trials were conducted. Scatter plots of PBO response rates (ie, baseline risk) against the treatment effects for each trial showed that increasing PBO responses were associated with a decreasing treatment effect for each of the three outcomes

Some differences were seen in the sensitivity analysis adjusting for baseline risk, where BARI 4 mg + MTX was shown to be statistically significantly more effective compared to a higher number of comparators as found in the primary analysis. This was mainly because of higher point estimates or smaller CrIs ([...]; for ACR50, additional comparators were GOL 50 mg + MTX, IFX 3 mg + MTX, ABA 10 mg + MTX, and RTX 1000 mg + MTX) (Figure 3).

Figure 3. Forests Plots ACR 50/70) – (MTX-IR Population; Sensitivity Analysis)



Odds ratios (ORs) presented refer to BARI 4 mg + MTX vs active treatments. Therefore, ORs >1 are in favor of BARI 4 mg + MTX, whereas ORs <1 are in favor of the comparator. Sensitivity analysis (1): Baseline-risk adjustment ([...] 18 trials for ACR50/ACR70).

Anmerkung/Fazit der Autoren

While the investigation of inconsistency through node splitting had been preplanned (see the Supplementary Material, Table S10) it was not performed as there were only two closed loops coming from one trial, respectively (ATTEST41, RA-BEAM12). [...]

Potential limitations to this analysis include the time span over which trials were conducted (1999 to 2017), during which patient characteristics and treatment approaches may have changed. As a result, ACR responses might alter over time and result in a “placebo creep.” Although methods such as the baseline risk adjustment aim to address this problem, it cannot be fully solved by analytical methods alone. As the analyses focused on the MTX-IR population, the only BARI trial conducted in this population was RA-BEAM,12 in which only the 4 mg dose of BARI was investigated. Therefore, no conclusions could be drawn for BARI 2 mg. Of note, the 4 mg dose of BARI constitutes the most commonly approved dose within this population. Advantages of NMAs are the ability to combine information from different clinical trials for which direct (head-to-head) evidence may not be available. The focus on the MTX-IR population and therapies in combination with MTX reduced variability. The clinical effectiveness evidence was drawn from a comprehensive and systematic review of RCTs undertaken to assess treatments for RA patients and is, therefore, of general applicability for MTX-IR populations. Results for all sensitivity analyses were consistent with the direction and magnitude of the primary results, providing a robust basis of evidence.

[...]

This study was conducted by Eli Lilly and Company Ltd. Eli Lilly and Company Ltd. provided funding for the research and employees of Eli Lilly and Company Ltd. contributed to the study’s protocol design, data interpretation, data analysis, and manuscript development and review.

Kommentare zum Review

- Patientenrelevanz der Wirksamkeitsendpunkte unklar [ACR20 nicht extrahiert];
- Transitivität und Ähnlichkeit potentieller Effektmodifikatoren nur eingeschränkt adressiert;
- Konsistenz nicht geprüft (s. o.);
- nur wenig direkte Evidenz (siehe Figure 1);
- Finanzielle Unabhängigkeit nicht gegeben.

Bae SC et al., 2018 [1].

Comparative efficacy and safety of TNF-inhibitor plus methotrexate versus oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: A meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The study aimed to assess the efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitor (TNFI) with methotrexate (MTX) vs. oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis (RA), showing inadequate response to MTX.

Methodik

Population:

- Patients with active RA who exhibited an inadequate response to MTX

Intervention:

- TNFI+MTX

Komparator:

- triple therapy (combination of MTX, sulfasalazine (SSZ), and hydroxychloroquine (HCQ),)

Endpunkte (e.g. primary/secondary outcomes):

- Efficacy outcome: ACR20, ACR50, and ACR70 response rate, change in total Sharp score
- Safety outcome: incidence of infection, number of serious adverse events (AEs), and number of patients withdrawn due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Controlled Trials Register to identify available articles (up to June 2017)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad

Ergebnisse

Anzahl/Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 3 RCT with 990 patients (2964 events for efficacy and 206 events for safety)
- Follow-up periods ranged from 24 to 104 weeks

Charakteristika der Population:

- 558 patients randomized to TNFI+MTX,
- 432 patients randomized to triple therapy

Table 1. Characteristics of individual studies included in the meta-analysis.

Authors	Study name	Biologics	Number of patients		DAS28		Female (%)		RF (%)		Duration of follow-up (weeks)	Jadad score
			TNFI*	TT	TNFI*	TT	TNFI*	TT	TNFI*	TT		
O'Dell et al. 2013 [6]	RACAT	Etanercept	175	178	5.9 + 0.9	5.8 + 0.9	48.6	43.3	66.9	65.7	24	4
Moreland et al. 2012 [3]	TEAR	Etanercept	255	124	5.8 + 1.1	5.8 + 1.1	69.0	70.2	91.0	87.1	48-102	5
van Vollenhoven et al. 2012 [7]	SWEFOT	Infliximab	128	130	5.91 + 0.93	5.98 + 0.96	76	78	69	65	104	3

RA = rheumatoid arthritis; DAS28 = Disease Activity Score for 28 joints; RF = Rheumatoid factor; TT = triple therapy; RACAT = Comparative Active Therapies; TEAR = Treatment of Early Rheumatoid Arthritis; SWEFOT = Swedish Pharmacotherapy. *TNFI+MTX

Qualität der Studien:

- Jadad scores between 3 - 5

Studienergebnisse:

Table 2. Results of meta-analysis of randomized-controlled trials of TNFI+MTX vs. triple therapy in RA.

Comparison	Outcome	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity		
			RR	95% CI	p	Model	p	I ²
TNFI+MTX vs. triple therapy	ACR20	3	1.056	0.922 – 1.213	0.437	F	0.680	0
	ACR50	3	1.132	0.932 – 1.377	0.215	F	0.050	66.5
	ACR70	3	1.549	1.087 – 2.207	0.016	F	0.087	59.1
	Total Sharp score	3	-0.173*	-0.301 – -0.045	0.008	F	0.934	0
	Serious adverse events	3	1.033	0.710 – 1.504	0.864	F	0.836	0
	WAE	3	0.736	0.431 – 1.257	0.261	F	0.420	0
	Infection	3	1.513	1.149 – 1.992	0.003	F	0.254	0

ACR20, 50, and 70 = American College of Rheumatology 20%, 50%, and 70% response rates; RA = rheumatoid arthritis; TNFI = tumor necrosis factor inhibitor; MTX = methotrexate; RR = risk ratio; CI = confidence interval; WAE = withdrawal due to adverse events; *Standardized mean difference.

- With respect to the number of patients who experienced at least one serious adverse event, there was no significant difference between the TNFI+MTX group and the triple therapy group (RR 1.033, 95% CI 0.710 – 1.504, p = 0.864)
- Withdrawal due to AEs did not differ between the TNFI+MTX group and the triple therapy group (RR 0.736, 95% CI 0.431 – 1,257, p = 0.261)
- TNFI+MTX resulted in more infections than did triple therapy (RR 1.513, 95% CI 1.149 – 1.992, p = 0.003, I² = 0%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Between-study heterogeneity was not found for most variables, with the exception of ACR50 and ACR70 (Table 2). The random- and fixed-effects model results provided the same interpretation, thereby indicating that the results of this network meta-analysis were robust. It was difficult to correlate funnel plots, which are usually used to detect publication bias, because the number of studies included in this analysis was too small. However, no evidence of publication bias was found (Egger's regression test p-values > 0.1).

[...] However, we also found that TNFI+MTX was associated with a higher risk of infection. Our results suggest a difference in efficacy and safety between TNFI+MTX and triple therapy in patients with active RA refractory to MTX therapy. Long-term studies are needed to determine the relative efficacy and safety of TNFI+MTX and triple therapy in a large number of patients with active RA who inadequately respond to MTX.

Kommentare zum Review

- keine Differenzierung der Schweregradierung von RA in den Empfehlungen (bspw. mittelschwere bis schwere RA);
- Patientenrelevanz der Wirksamkeitsendpunkte unklar;
- Gewichte der Metaanalyse (fixed effect model) wurden nicht berichtet;
- Unklarheit der Berücksichtigung unterschiedlicher Follow-up-Dauern (24 Wochen, 48-102 Wochen, 104 Wochen)

Wu ZP et al., 2018 [23].

Efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis (RA) in patients with an inadequate response or intolerance to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).

Methodik

Population:

- Patients aged >18 years with an inadequate response or intolerance to conventional synthetic or biological DMARDs

Intervention:

- baricitinib

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- The proportion of patients achieving an ACR20;
- the SDAI ≤ 3.3 ;
- patient-reported outcomes (PROs), including the Patient's Global Assessment of Disease Activity (PtGA) and Scores on the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)).
- Adverse events (AEs)
- discontinuation due to AEs,
- infections
- serious infections, including pneumonia and cellulitis.

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases, including Medline, Embase Science Direct, Web of Science and the Cochrane library, were searched to retrieve relevant studies published until July 3, 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs were selected, including 2 phase-II trials and 5 phase-III trials

Charakteristika der Population:

- dosage of baricitinib ranged from 1 to 8 mg (1, 2, 4 and 8 mg) once daily.
- A total of 4,173 patients were included in this meta-analysis: 1,371 patients were included in the 4 mg baricitinib group and 1,443 patients were included in placebo group.
- mean age ranged from 51.7 to 57.5 years in the 4 mg group and 49 to 56 years in the placebo group

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dougados et al, 2017	+	?	+	+	+	+	+
Emery et al, 2017	+	?	+	+	?	+	+
Genovese et al, 2016	+	?	+	+	+	+	+
Keystone et al, 2015	+	?	+	?	+	+	+
Smolen et al, 2017	+	?	+	+	?	+	+
Tanaka et al, 2018	?	?	+	+	+	+	+
Taylor et al, 2017	+	?	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- **Simplified Disease Activity Index score (SDAI) ≤ 3.3 :** statistically significant improvement in the baricitinib once daily groups compared with that in the placebo group at 12 weeks (4 studies, N(Baricitinib)=943, N(Placebo)=990, RR, 4.57; 95% CI, 2.78-7.52; $P < 0.00001$, $I^2 = 20\%$) and at 24 weeks (3 studies, N(Baricitinib)=891, N(Placebo)=892, RR, 4.58; 95% CI, 3.08-6.82; $P < 0.00001$, $I^2 = 0\%$)
- **Health Assessment Questionnaire-Disability Index score (HAQ-DI):** significant reduction in the HAQ-DI score with baricitinib compared with placebo group at 12 weeks (2 studies, MD, -0.22; 95% CI, -(0.30-0.14); $P < 0.00001$, $I^2 = 0\%$) and 24 weeks (2 studies, MD, -0.26; 95% CI, -(0.34-0.17) (26,29); $P < 0.00001$, $I^2 = 0\%$)
- **Patient's Global Assessment of Disease Activity (PtGA):** patients receiving baricitinib had lower PtGA scores compared with those in the group receiving placebo at 12 weeks (2

studies, MD, -10.99; 95% CI, -(14.55-7.44); $P < 0.00001$, $I^2 = 47\%$) and 24 weeks (2 studies, MD, -12.4; 95% CI, -(16.02-8.77); $P < 0.00001$; $I^2 = 55\%$)

- *Adverse events*: AEs more frequent in patients receiving baricitinib than in those receiving placebo (12 weeks: 4 studies, RR, 1.08; 95% CI, 0.97-1.20; $P = 0.14$), 24 weeks observed (3 studies, (RR, 1.13; 95% CI, 1.01-1.26; $P = 0.03$)
- *discontinuation due to AE*: at 12 weeks (4 studies; RR, 1.15; 95% CI, 0.60-2.22; $P = 0.67$) (3,24,25,28) and 24 weeks (3 studies; RR, 1.38; 95% CI, 0.90-2.13; $P = 0.14$)
- *infection*: higher risk of infection with baricitinib compared to placebo at 12 weeks (2 studies, $n/N(\text{Baricitinib}) = 114/404$, $n/N(\text{Placebo}) = 88/404$, RR, 1.30; 95% CI, 1,02-1,65; $P = 0.04$, $I^2 = 0\%$) and 24 weeks (3 studies, $n/N(\text{Baricitinib}) = 342/891$, $n/N(\text{Placebo}) = 268/892$, RR, 1.28; 95% CI, 1,12-1,45; $P = 0.0002$, $I^2 = 0\%$)
- *serious infection*: 12 weeks (3 studies; RR, 0.83; 95% CI, 0.26-2.71; $P = 0.76$, $I^2 = 0\%$) and 24 weeks (3 studies; RR, 0.94; 95% CI, 0.47-1.88; $P = 0.86$, $I^2 = 0\%$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Baricitinib produced a clinical improvement in the treatment of RA within a short-term treatment period. Baricitinib (4 mg once daily) was the most effective dosage in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological DMARDs. Nearly all of the laboratory outcomes exhibited significant changes in the baricitinib group compared with the placebo group, but the clinical significance of these changes remains elusive. High-quality RCTs with long-term exposure and different populations are required to determine the efficacy and safety of baricitinib.

Kommentare zum Review

- keine Differenzierung der Schweregradierung von RA in den Empfehlungen (bspw. mittelschwere bis schwere RA);
- Patientenrelevanz der Wirksamkeitsendpunkte unklar [ACR20 nicht extrahiert].

3.4 Leitlinien

Smolen JS et al., 2017, 2020 [21,22].

European League Against Rheumatism (EULAR)

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Siehe auch: Chatzidionysiou K et al, 2017 [2]
Kerschbaumer A et al, 2020 [16]

Fragestellung

To provide an update of the European League Against Rheumatism (EULAR) rheumatoid arthritis (RA) management recommendations to account for the most recent developments in the field.

Methodik

Update der EULAR-Empfehlungen von 2016

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft weitestgehend zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- To this end, the SLRs obtained in 2016^{22–24} served as a starting point and a systematic analysis of the literature published between 2016 and 8 March 2019 was performed:
 - 3 systematic reviews to different pharmaceutical research questions:
 - Searches for efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL from Jan 2013 - Feb 2016
 - Searches for efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL from Jan 2013 - Feb 2016
 - Searches for safety of synthetic and biological DMARDs in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL until 9 March 2016
- This SLR (Kerschbaumer et al., 2019) was considered to further update the available evidence since the previous SLRs, therefore, articles published between 1 January 2016 and 8 March 2019 [...] were searched. Additionally, studies presented as conference abstracts at the EULAR and ACR annual meetings from 2016 to 2018 were also eligible for inclusion. [...] using Medline, Embase, The Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials (Central) and the EULAR/ACR abstract archives as information sources.

LoE / GoR

- Based on the recommendations of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
- GoR = level of agreement (scale 0 to 10 with 0 = no agreement at all; 10=full agreement), % = percent of votes for the respective items as worded

Empfehlungen

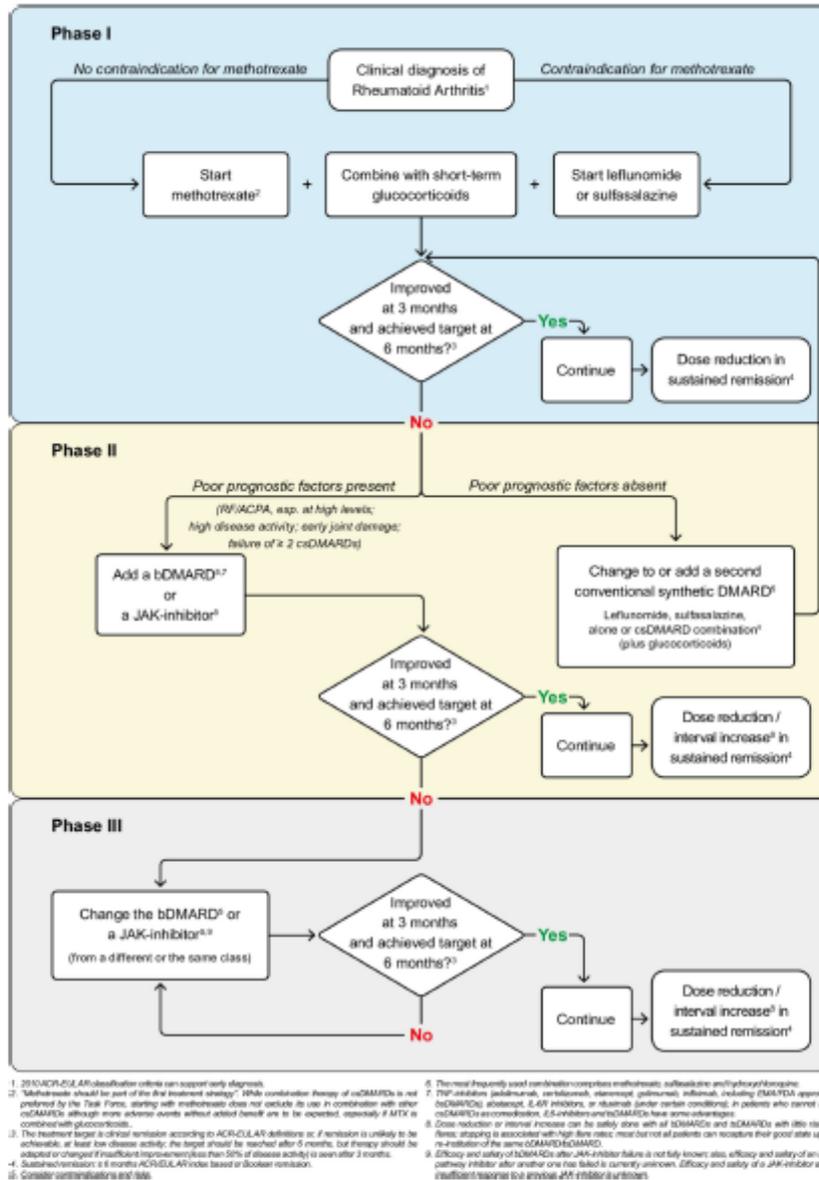


Figure 1 Presentation of the 2019 update of the EULAR RA management recommendations in form of an algorithm. This is an abbreviated version aiming to provide a general overview, but it must be borne in mind that the algorithm cannot be separated from the details presented in the discussion of the individual recommendations in the paper which are part and parcel of these recommendations. ACPA, anticitrullinated protein antibody; ACR, American College of Rheumatology; bDMARDs, biological DMARDs; bsDMARD, biosimilar DMARDs; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EMA, European Medicines Agency; EULAR, European League Against Rheumatism; FDA, Food and Drug Administration; IL-6R, Interleukin 6 receptor; JAK, Janus kinase; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs.

Table 2 The 2019 updated EULAR RA management recommendations

	Recommendations	LoE	SoR	LoA
5.	In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy.	1a	A	9.0
6.	Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible.	1a	A	8.9
7.	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors*, other csDMARDs should be considered.	5	D	8.4
8.	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when and poor prognostic factors* are present, a bDMARD† or a tsDMARD‡ should be added.	1a	A	9.3
9.	bDMARDs and tsDMARDs should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs.	1a	A	8.9
10.	If a bDMARD§ or tsDMARD¶ has failed, treatment with another bDMARD† or a tsDMARD‡ should be considered; if one TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive an agent with another mode of action or a second TNF inhibitor.	¶1b ##5	A D	8.9
11.	If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs or tsDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD.	1b	A	9.2
12.	If a patient is in persistent remission, tapering the csDMARD could be considered.	2b	B	9.0

*For definitions of remission, low disease activity and poor prognostic factors, see table 1.

†Abatacept, rituximab, sarilumab, tocilizumab and TNF inhibitors: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab (whether bDMARDs or EMA-approved/FDA-approved bsDMARDs).

‡Janus kinase inhibitors.

bDMARDs, biological DMARDs; boDMARDs, biological originator DMARDs; bsDMARD, biosimilar DMARDs; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EMA, European Medicines Agency; EULAR, European League Against Rheumatism; FDA, Food and Drug Administration; IL-6, interleukin 6; JAK, Janus kinase; LoA, levels of agreement; LoE, levels of evidence (according to the standards of the Oxford Centre for Evidence Based Medicine); MTX, methotrexate; n.a., not applicable; RA, rheumatoid arthritis; SoR, strengths of recommendation; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs (currently Janus kinase inhibitors).

5. There was a brief discussion whether a direct step to a bDMARD or tsDMARD should be considered if MTX was contraindicated, but no evidence comparing any of these agents in monotherapy with leflunomide or sulfasalazine in combination with GC is currently available. It was also suggested that antimalarials should be added to this recommendation. Indeed, as discussed in previous documents, antimalarials and especially hydroxychloroquine, have a limited place, mainly reserved for patients with mild RA. As no new evidence regarding a good efficacy of hydroxychloroquine was found for RA in general and the historic studies had shown only weak clinical and no structural efficacy,⁷³ it was decided to keep the focus on sulfasalazine and leflunomide. In some countries, especially in Asia, also other agents like bucillamine or iguratimod have been approved for RA, but these drugs were not considered here given insufficient data in other regions. 1a, SoR A, LoA 9.0 (1.2).

6. There was much less discussion on the use of GC than ever before in the history of these recommendations, and there was unanimity that they should primarily be used as bridging therapy until csDMARDs exhibit their efficacy and that tapering GC rapidly (aiming at discontinuation within about 3 months) is important. Failure to sustain the treatment target on tapering or withdrawal of GC after the bridging phase should be regarded as failure of this therapeutic phase and thus elicit the institution of a bDMARD or a tsDMARD added to the csDMARD. Regarding the debate over whether treatment with bDMARDs or tsDMARDs should be preferred to csDMARDs plus GC, at least three trials have shown similar responses when MTX plus GC was compared with MTX plus bDMARDs^{70 71 74} and no new data conflicting with this view have been published since then; tsDMARDs have not yet been compared with MTX plus GC. LoE 1a, SoR A, LoA 8.9 (1.3).^{70 71 74}

7. Poor prognostic factors were defined many years ago and are shown in table 1. They include high disease activity, presence of erosions and autoantibody positivity at high titres, but also failure to achieve LDA after the application of at least two csDMARDs. It was suggested that failure of an initial treatment with MTX plus GC was also included in this list; however, this proposal did not find sufficient backing by the task force. Since the addition of GC both to a first csDMARD and to a subsequent csDMARD therapy is highly recommended (see item 6: 'or changing csDMARDs'), consideration of 'other csDMARDs' here means either switching to or addition of another csDMARD. As detailed in 2016, combinations of csDMARDs are not regarded as superior to MTX monotherapy by the task force, especially if MTX is combined with GC.⁷⁵ One study (CareRA) evaluated patients with early RA with high and low risk and showed that a milder intervention (MTX compared with MTX+GC) also resulted in similar outcomes,⁷⁵ but there are no studies available that have evaluated such a strategy in patients who have failed MTX. On the other hand, it is known that patients who fail MTX often do respond to a subsequent csDMARD course.⁷⁶ LoE 5, SoR D, LoA 8.4 (1.6).

Table 1 Glossary and definitions (after⁹)

Term	Definition
Poor prognostic factors	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Persistently moderate or high disease activity despite conventional synthetic DMARD (csDMARD) therapy according to composite measures including joint counts ▶ High acute phase reactant levels ▶ High swollen joint count ▶ Presence of RF and/or ACPA, especially at high levels ▶ Presence of early erosions ▶ Failure of two or more csDMARDs

8. In 2016, this recommendation read as follows: “If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD or a tsDMARD should be considered; current practice would be to start a bDMARD.” Thus, there are two major changes in the 2019 update. First, the task force revised the preference of bDMARDs over tsDMARDs because of new evidence regarding the successful long-term efficacy and safety of JAKis.^{77–79} Second, it recommended that a bDMARD should be ‘added’ rather than ‘considered’. Regarding the first change, the task force also agreed that bDMARDs and tsDMARDs have on average similar efficacy and, therefore, no preference can be given to any of these agents for reasons of efficacy. While two studies designed as non-inferiority trials have shown statistical superiority of baricitinib or upadacitinib compared with adalimumab (all in combination with MTX),^{80–81} a third study using tofacitinib+MTX did not show such superiority⁸²; thus, the overall clinical relevance of small differences in clinical trials was not considered convincing enough for the task force to prefer tsDMARDs over bDMARDs. This conclusion is further supported by recently presented data revealing that filgotinib+MTX met non-inferiority for Disease Activity Score 28 <3.2, but not superiority criteria, when compared with adalimumab, a prespecified endpoint, although superiority was observed for some of the secondary endpoints.⁸³ Importantly, in these studies various inflammatory markers, such as swollen joint counts, did not differ among the groups, in line with the hitherto unknown clinical relevance mentioned above. A third JAKi, peficitinib, has meanwhile been approved in Japan where clinical trials revealed significant efficacy^{84–85}; in a global study, efficacy was not similarly apparent, possibly due to high placebo effects.⁸⁶ A fourth JAKi, upadacitinib, has undergone testing in phase III trials in different RA populations as combination and monotherapy,²⁷ adding to the documented efficacy of this class of drugs; upadacitinib has meanwhile been approved at 15 mg daily by the FDA of the USA with a variety of warnings added to the prescribing information, including a warning that thromboses have occurred in patients treated with JAKis⁸⁷; also EMA has given a positive opinion on upadacitinib. For a fifth JAKi, filgotinib, publication of further phase III trial results is awaited and the drug is currently undergoing regulatory evaluation. With respect to safety, beyond what was known to the last task force and further corroborated in the course of the current safety SLR such as an increased risk of herpes zoster infections,²⁶ a new safety issue, namely VTEs including pulmonary embolism, has emerged for both baricitinib (4 mg daily)⁸⁸ and tofacitinib (at both 5 mg and especially 10 mg twice daily particularly in patients with risks of thromboembolic events and higher age).⁸⁹ These latter data on tofacitinib are derived from an interim analysis of study A3921133 (NCT02092467), an ongoing study that compares tofacitinib at 5 and 10 mg twice daily with TNF inhibition regarding major cardiovascular events and malignancy in patients with RA and at least one cardiovascular risk factor.⁹⁰ Thromboembolic events have also been observed with upadacitinib.^{91–92} VTEs are seen especially in patients with a high risk for these events (see safety SLR), such as those with a previous history of thromboembolic events, those with high body mass index, those with hormone replacement therapy and higher age.^{88–93} Therefore, JAKi should be used with caution in patients with high risk of TE events. Moreover, currently information regarding this risk is not yet final and further accruing, and it is not understood which mechanisms may drive this risk; this should become a major target of research. Thus, the decision which drug to prescribe when a patient has failed to reach the treatment target with the first therapeutic strategy and has unfavourable prognostic markers should be based on an aggregate of contraindications, patient preference and costs. The second change that a bDMARD or tsDMARD should be ‘added’ rather than ‘considered’ constitutes a stronger support for combination therapy (item 9) than before. In previous years, the SLRs have revealed evidence of similar efficacy among the bDMARDs,²³ and this obviously includes biosimilars approved by European Medicines Agency (EMA) or US Food and Drug Administration (FDA).²⁷ No new studies on the efficacy of csDMARDs after prior failure of MTX (or other csDMARDs) have been performed since the last update, but during the discussions of the last update sufficient evidence was found showing that the benefit of this approach is limited and progression of damage may accrue.^{94–95} Given that the costs of bDMARD and tsDMARD have decreased in many countries since the advent of biosimilars, the task force members felt that this recommendation should be reinforced. Some participants suggested

applying a similar recommendation even for patients who do not exhibit poor prognostic factors (item 7), but this suggestion did not find sufficient resonance in the task force. On the other hand, no study has directly compared the benefit of add-on bDMARDs or tsDMARDs vs a second course of csDMARDs (plus GCs) in patients without poor prognostic factors who failed a first course of MTX; this has not even been done for patients with poor prognostic factors. This continues to be part of the research agenda. The new wording was approved by 95% of the participants. LoE for general efficacy: 1a (regarding its primary use in patients with poor prognostic factors: 5), SoR A (D), LoA 9.3 (1.0).

9. The task force reiterated that—in contrast to clinical practice where up to 40% of patients are on bDMARD monotherapy—combination therapy is advantageous with respect to efficacy compared with monotherapy for all bDMARDs and tsDMARDs and with respect to immunogenicity for all bDMARDs. When MTX is part of such combination therapy, high MTX doses may not be necessary: in combination with TNFi (and presumably other therapies), 10 mg/week may be sufficient^{96,97} to increase the efficacy of the bDMARD. Tocilizumab and sarilumab as monotherapy are more efficacious than adalimumab monotherapy and JAKi monotherapy generally also has good clinical efficacy. In light of these observations, the task force discussed if the second part of the sentence should read ‘should be preferred’ rather than ‘may have some advantages’, but this proposal did not reach a 75% majority. LoE 1a, SoR A; LoA 8.9 (1.1).

10. If a bDMARD or tsDMARD has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD should be considered; if one TNFi therapy has failed, patients may receive an agent with another MOA or a second TNFi. The first part of this recommendation remains unchanged. The second part underwent a slight modification by changing the sequence: the task force now placed ‘another MOA’ before ‘a second TNFi’. This amendment was based on some reports from registry data, observational studies and a randomised controlled trial suggesting that using another MOA leads to better efficacy than a second TNFi.^{98–100} However, these and similar other studies may have had a high risk of bias and, as detailed in the previous SLR, a meta-analysis of randomised controlled trials performed in patients with an IR to TNFis did not reveal differences in efficacy between switching to a second TNFi and using a different drug class,²³ although these were separate and not head-to-head studies. This recommendation does not only relate to failure of TNFi, but rather to failure of any bDMARD or tsDMARD. While data for the efficacy of TNFi after failure of another TNFi have been available for long.^{101–103} At the time of the SLRs, no data were available regarding studies of (1) IL-6R inhibitors after prior failure of another such compound (eg, sarilumab after failure of tocilizumab), (2) JAKis after failure of another one (eg, baricitinib after IR to tofacitinib or (3) bDMARDs after failure of tsDMARDs. However, since then a recent post-hoc analysis of a clinical trial suggested also some efficacy of sarilumab after failure of tocilizumab¹⁰⁴ and a study using a TNFi after IR to a JAKi was published, revealing similar overall outcomes as switching from a TNFi to a JAKi.¹⁰⁵ Needless to say that the term ‘second TNFi’ does not relate to a biosimilar of the failed compound but to a molecularly different TNFi. Among the task force members, 84% agreed with the change. The LoE continues to be 1a for patients who did not sufficiently respond to TNFis (SoR A); JAK inhibition was studied in RCTs after failure of several bDMARDs.^{91, 106} LoE 1a, SoR A; LoA 8.9 (1.2).

Referenzen

9 Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–77.

23 Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review Informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1113–36.

26 Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review Informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:747–57.

27 Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research Informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:731–46.

70 Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the idea study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:75–85.

71 Lund Hetland M, Haavardsholm EA, Rudin A, et al. A multicenter randomized study in early rheumatoid arthritis to compare active conventional therapy versus three biological treatments: 24 week efficacy and safety results of the NORD-STAR trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:5237–40.

72 Kavanaugh A, van Vollenhoven RF, Fleischmann R, et al. Testing treat-to-target outcomes with initial methotrexate monotherapy compared with initial tumour necrosis factor inhibitor (adalimumab) plus methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:289–92.

- 73 Van Der Heijde DFM, Van Riel PCM, Nuver-Zwart I, et al. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *The Lancet* 1990;335:539.
- 74 Goekoop-Ruiterman YPM et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:406–15.
- 75 Verschuere P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (cobra slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:511–20.
- 76 O’Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013;369:307–18.
- 77 Wollenhaupt J, Lee E-B, Curtis JR, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther* 2019;21:89.
- 78 Keystone EC, Genovese MC, Schlichting DE, et al. Safety and efficacy of Baricitinib through 128 weeks in an open-label, long-term extension study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2018;45:14–21.
- 79 Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with Baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1042–55.
- 80 Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:652–62.
- 81 Fleischmann R, Pangan AL, Song In-Ho, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1788–800.
- 82 Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (oral strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:457–68.
- 83 Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: finch1 primary outcome results. *Ann Rheum Dis* 2019;78:77–8.
- 84 Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). *Ann Rheum Dis* 2019;78:1320–32.
- 85 Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1305–19.
- 86 Genovese MC, Greenwald M, Coddling C, et al. Peficitinib, a JAK inhibitor, in combination with limited conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2017;69:932–42.
- 87 RINVOQ (upadacitinib). Highlights of prescribing information, 2019. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211675s000lbl.pdf [Accessed 17 Aug 2019].
- 88 US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Statistical Review - Clinical Studies - Olumiant (baricitinib), 2019. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207924Orig1s000StatR.pdf
- 89 European Medicines Agency (EMA). Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots (EMA/584781/2019), 2019. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-xeljanz-be-used-caution-all-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf
- 90 Pfizer. Safety study of tofacitinib versus tumor necrosis factor (TNF) inhibitor in subjects with rheumatoid arthritis, 2019. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092467?term=study+A3921133&draw=1&rank=1> [Accessed 13 Dec 2019].
- 91 Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:2513–24.
- 92 Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* 2019;393:2303–11.
- 93 European Medicines Agency. Increased risk of blood clots in lungs and death with higher dose of Xeljanz (tofacitinib) for rheumatoid arthritis, 2019. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dosexeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis>
- 94 Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381–90.

- 95 Kiely P, Walsh D, Williams R, et al. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN). *Rheumatology* 2011;50:926–31.
- 96 Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1998;41:1552–63.
- 97 Burmester G-R, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised concerto trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1037–44.
- 98 Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:979–84.
- 99 Gottenberg J-E, Brocq O, Perdriger A, et al. Non-TNF-Targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug. *JAMA* 2016;316:1172–80.
- 100 Gottenberg J-E, Morel J, Perrodeau E, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ* 2019;364:l67.
- 101 Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210–21.
- 102 Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TWJ, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the realistic phase IIIB study. *Rheumatology* 2012;51:2204–14.
- 103 Smolen JS, Burmester G-R, Combe B, et al. Head-To-Head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *The Lancet* 2016;388:2763–74.
- 104 Verschueren P, Emery P, van Hoogstraten H, et al. THU0215 efficacy of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis with and without previous response to tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2018;77:A327.
- 105 Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1454–62.

GUIPCAR, 2019 [14].

Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Rheumatoid Arthritis
Spanish Society of Rheumatology (SER)

Zielsetzung

The goal of these Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Rheumatoid Arthritis is to provide practical recommendations for clinicians based on the best available scientific evidence, concerning the most effective treatments and follow-up of this disease.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der GUIPCAR-LL von 2011

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;

- Interessenkonflikte (a) und finanzielle Unabhängigkeit (b) dargelegt – (a) trifft zu, (b) finanzielle Abhängigkeit liegt teilweise vor⁷⁾;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft weitestgehend zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft weitestgehend zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- A literature search was carried out in the following databases: Medline (through PubMed), Embase (Elsevier), Cochrane Library (Wiley Online Library) and Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL; EBSCOhost).
- Searches were carried out up to the end of 2017.

LoE

- The modified SIGN system was used to assess the level of evidence.

Appendix 1. SIGN Levels of evidence and grades of recommendation

Levels of scientific evidence ¹⁰	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of bias and with a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies, e.g., a case reports, case series
4	Expert opinion

Qualitative research¹

¹ This category includes studies based on qualitative methods and is not covered by the SIGN recommendations. The methodological quality of this type of research was assessed and only the most rigorous studies included.

GoR

- The modified SIGN system was also used to grade the strength of the recommendations.

⁷⁾ „The development of these CPGs, under the auspices of SER, has been funded by Abbvie, BMS, Lilly, MSD, Pfizer, Roche and UCB. The Spanish Rheumatology Foundation (FER), the body responsible for employing the staff of the SER Research Unit and coordinating payments to panellists and reviewers, acted completely independently. The funders had no direct or indirect influence on the selection of panellists, searching or interpretation of the evidence, or any part of the final draft of the guidelines, agreeing to fund the guideline development process even in the event that the evidence gathered ran against their interests. In this way, it was ensured that the design of the process, and analysis and interpretation of the results have been conducted completely independently of the industrial funders.“

Grades of recommendation ²	
A	At least one meta-analysis, systematic review or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population of the guidelines; or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence of level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+

√^b	Recommended best practice based on clinical experience and consensus among the guideline development group
Q+, Q++	Evidence taken from relevant high-quality qualitative studies. This category is not part of the SIGN guidelines

² Studies rated 1- or 2- should not be used for the development of recommendations used as evidence in the development of guidelines given the high risk of bias.

^b On some occasions, the guideline development group identified important practical issues on which it wanted to place emphasis but related to which there was unlikely to be any supporting evidence. In general, these issues concern aspects of treatment considered good clinical practice and which are not commonly questioned. Such issues have been evaluated as questions of good clinical practice. Related recommendations are not an alternative to evidence-based recommendations, rather they should only be taken into account when there is no other way to highlight the corresponding issue.

Sonstige methodische Hinweise

- keine Differenzierung der Schweregradierung von RA in den Empfehlungen (bspw. mittelschwere bis schwere RA);
- „Summary of evidence“ für Clinical Questions 4 fehlt.

Empfehlungen

Clinical question 4 and 5

Treatment of patients refractory to conventional DMARDs

In patients with rheumatoid arthritis in whom methotrexate monotherapy fails, either the use of a combination treatment with conventional DMARDs or a biological therapy is recommended, depending on patient characteristics (**Grade B recommendation**).

In patients with rheumatoid arthritis in whom conventional DMARD therapy fails, the recommendation is to use a combined therapy, with a biologic or targeted therapy, depending on patient characteristics (**Grade C recommendation**).

The treatment and prognosis of patients with RA have significantly changed in recent decades¹⁶⁴. For many years, DMARDs have been the cornerstone of treatment of the disease. Now, however, with the introduction of biological therapies, and a trend towards starting treatment earlier, taking advantage of the window of opportunity and using a T2T strategy, these drugs have become the treatment of choice¹⁶⁵. It is currently known that biological drugs combined with MTX are effective in controlling the disease in many patients with a poor response to MTX monotherapy¹⁶⁶. Nonetheless, given the healthcare costs associated with the use of these drugs, it is necessary to analyse the scientific evidence that compares the combination of two or more conventional DMARDs with the combination of one DMARD and a biologic.

Quality of evidence (Clinical questions 4)

There is a paucity of evidence related to this question. We identified one good-quality RCT¹⁶¹ and two RCTs classified as having a lower level of quality^{162, 163}. We also found one observational study¹⁶⁷. Further, manual searching yielded a study that only partially met the inclusion criteria in that it was based on patients with undifferentiated arthritis¹⁶⁸.

The good-quality trial was a double-blind multicentre RCT (the TEAR study) that included 755 patients with early RA in four treatment arms. The first two arms involved initial treatment with triple therapy vs MTX + ETN, and these were compared with the second two arms which involved initial MTX alone, with step-up treatment, adding SSZ + HCQ or ETN in patients who did not respond to MTX. No differences were observed in DAS28 scores between any of the groups at the end of the follow-up or in the percentage of patients who achieved clinical remission as measured by DAS28 ($p=0.93$). Further, while there were no differences between groups who received combined therapy from the outset and those in whom drugs were added, it was found that patients given biological therapy (MTX and ETN) showed smaller increases in Sharp score (0.64 vs 1.69; $p=0.047$) and a lower rate of radiographic progression (66.4% vs 76.8%; $p=0.02$). Regarding safety, no differences were found between groups¹⁶¹ (Level of evidence 1+). The second trial was a non-blind multicentre randomised trial (the Swefot trial) that compared triple therapy to treatment with MTX + IFX in 493 patients with early RA and in those with a poor response to MTX, with a 2-year follow-up. The percentage of patients with a good EULAR response was higher in the group treated with IFX at 12 months (39% vs 25%; $p=0.016$). At 24 months, differences in EULAR and ACR response did not reach significance, although the percentage of patients who continued to have active disease was low¹⁶² (Level of evidence 2++).

The third trial was a double-blind multicentre trial (the RACAT study) including 353 patients with active RA ($\text{DAS28} \geq 4.4$), who had been receiving MTX and were randomly allocated to receive either triple therapy and ETN placebo or ETN and triple therapy placebo in addition to MTX. If by week 24 the DAS28 score had not reduced by 1.2, patients were switched to the treatment given in the other arm. The study population was mainly men and the target sample size was changed since the study did not achieve the expected level of recruitment. The outcomes with triple therapy were not worse than with ETN + MTX at week 48. After adjusting for the switch made in week 24, similar results were found (0.10 [95% CI: 0.16; upper limit of the 95% CI: 0.27; $p < 0.001$ for no inferiority). Similarly, no differences were found between the groups in terms of DAS28 < 3.2, DAS28 < 2.6, CDAI, ACR20, ACR50 or ACR70 response, or HAQ or modified Sharp scores. No significant differences were found in response by sex. Switching at week 24 was equally common in both groups (27%) and patients who switched improved their DAS28 score by week 48 in both groups ($p < 0.001$ for both comparisons). The rate of adverse events was similar in both groups, although there were more serious infections in the ETN group (4.1% vs 1.8% in the triple therapy group)¹⁶³ (Level of evidence 2+).

The observational study was a multicentre prospective longitudinal study of 129 patients from the Norwegian NOR-DMARD register (patients with RA who had been treated with biological and/or conventional DMARDs) that compared the efficacy of starting conventional DMARDs to that of adding anti-TNF in patients with RA (with a ≥ 5 -year disease duration) who had a poor response to MTX. The treatment was changed at the discretion of the clinician. Patients given triple therapy (MTX, SSZ and HCQ) had a significantly higher baseline DAS28 score than those given other DMARDs (5.32 vs 4.77; $p=0.02$). Compared to the DMARD group, the anti-TNF group had a significantly higher rate of remission (34.5% vs 12.9%) and a lower level of disease activity (54.5% vs 28.6%; $p=0.02$, for both), as well as a larger reduction in DAS28 (-1.91 vs -1.03; $p=0.04$). On the other hand, no such pattern was observed for SDAI or HAQ scores or good EULAR response. The adjustment for age and Charlson's comorbidity did not change the results¹⁶⁷ (Level of evidence 3).

There was another study that, although it did not meet the inclusion criteria, as it included patients with undifferentiated arthritis, was taken into account since the information it provides may address the PICO criteria. This was a blind multicentre RCT (the IMPROVED study) in 610 patients with undifferentiated arthritis or RA. Patients who did not have a DAS < 1.6 after 4 months of treatment with MTX and prednisone were randomly assigned to triple therapy and prednisone (arm 1, $n=83$) or MTX and ADA (arm 2, $n=78$). After 8 months of treatment, if DAS had fallen to < 1.6, the treatment was tapered in both arms to MTX monotherapy. If DAS was > 1.6, patients in arm 1 were switched to MTX and ADA, while in arm 2, the ADA dosing frequency was increased to weekly, a regime that is not used in routine clinical practice. After 8 weeks, there was no difference between the arms in DAS remission rate (36% vs 35%, $p=0.99$). On the other hand, the percentage of patients who remained in DAS remission after tapering to MTX monotherapy was higher in arm 2 (65% vs 37%; $p=0.02$). After 1 year of treatment, the remission rate was higher in arm 2 than arm 1 ($p=0.01$), though no significant differences were observed in terms of mean DAS (0.03; 95% CI -0.16 to 0.22) or HAQ (0.04; 95% CI 0.01 to 0.29) scores¹⁶⁸.

When formulating recommendations, the GDG has taken into account that the conclusions of the different studies differ and were not always obtained from populations representative of the target population for these guidelines (7). Although both treatment regimens seem to be clinically effective (EULAR and DAS response), they have different response times. This could be why triple therapy may seem less effective in reducing radiographic progression, and this may be relevant especially in RA patients with poor prognostic factors. Based on the limited evidence available, the GDG considers that the combination of MTX with a single sDMARD is less effective than MTX with anti-TNF therapy. The GDG also considers that the results of the studies on the use of combined DMARD therapy in cases of RA with a poor response to MTX monotherapy

are applicable to our health system, given that the therapeutic agents assessed have been used for some time in our setting. In the studies analysed, the DMARDs used are MTX, SSZ and HCQ, either as a triple therapy or MTX in combination with one of the others. Other combinations of agents have yet to be properly assessed. Although the studies available have only used anti-TNF, ETN, ITX and ADA, taking into account their mechanisms of action, the results could be extended to all anti-TNF agents available to date, i.e., golimumab (GOL) and certolizumab pegol (CZP). Nonetheless, other biological therapies with different targets-tocilizumab (TCZ), abatacept (ABA) and RTX- cannot be included in these recommendations. The studies here described mainly have an economic impact, since their findings imply that all individuals with early RA with a poor response to MTX monotherapy may be treated with triple therapy before assessing the combination of MTX and anti-TNFs, provided patients do not have poor prognostic factors or established structural damage.

Quality of evidence (Clinical questions 5)

Summary of the evidence

The administration of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis with a poor response to methotrexate was associated with a higher ACR20 response rate (70% vs 61%, $p=0.014$) and mean change in 28-joint Disease Activity Score using C-reactive protein (-2.24 vs -1.95; $p < 0.001$) than adalimumab, with a 3-month follow-up ¹⁶⁹ .	1+
The administration of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis with a poor response to methotrexate achieves a reduction in radiographic progression similar to obtained with adalimumab, with a 6-month follow-up ¹⁶⁹ .	1+
In patients with rheumatoid arthritis with a poor response to methotrexate, the combination of tofacitinib and methotrexate was found not to be inferior to the combination of adalimumab and methotrexate, with a difference in ACR50 response rate at 6 months of 2% (98% CI: 6 to 11), setting the lower limit of non-inferiority at -13% ¹⁷⁰ .	1+
In patients with rheumatoid arthritis with a poor response to methotrexate, the combinations of methotrexate plus tofacitinib and methotrexate plus adalimumab were associated with higher rates of low disease activity at 6 months (Simple Disease Activity Index ≤ 11) (50 and 47%, respectively) than tofacitinib monotherapy (43%) ¹⁷⁰ .	1+
There is indirect evidence that in patients with rheumatoid arthritis who have a poor response to methotrexate, tofacitinib ≥ 5 mg is similar to adalimumab in terms of disease activity, based on 3- and 6-month follow-ups ^{171, 172} .	1

Clinical questions 10 and 11

Treatment of patients in whom the first biologic fails

In patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to a first anti-TNF, it is justifiable to use a second anti-TNF agent or a biologic acting on a different therapeutic target, depending on the type of inefficacy and patient characteristics **(Grade D Recommendation)**.

In patients with rheumatoid arthritis in whom biological therapy has failed, regardless of the number of drugs and their mechanisms of action, either a biologic or a targeted DMARD may be used **(Grade B recommendation)**.

Quality of evidence (Clinical questions 10)

Summary of the evidence

In patients with rheumatoid arthritis in whom a first anti-TNF fails, the use of biologics other than anti-TNFs (rituximab, abatacept or tocilizumab) is more effective than the use of a second anti-TNF agent: the probability of achieving a moderate or good EULAR response was higher in the non-anti-TNF than in the anti-TNF group (69% vs 52%; OR 2.06, 95% CI 1.27 to 3.37) ²⁰⁹ .	2++
In patients with rheumatoid arthritis in whom a first anti-TNF monoclonal antibody fails, tocilizumab is more effective than abatacept in terms of 28-joint Disease Activity Score using C-reactive protein after 12 months (2.51±1.12 with tocilizumab vs 3.22±1.11 with abatacept; p= 0.016) and similarly effective to etanercept ²¹⁰ .	2-
In patients with rheumatoid arthritis in whom a first anti-TNF monoclonal antibody fails, there are no significant differences in terms of functional improvement between the use of non-anti-TNF agents (rituximab, abatacept or tocilizumab) and the use of a second anti-TNF agent ²⁰⁹ .	2++
In patients with rheumatoid arthritis in whom a first anti-TNF monoclonal antibody fails, there are no data on radiographic progression, for comparing strategies involving a second anti-TNF with the use of non-anti-TNF biologics ²⁰⁹⁻²¹¹ .	2++,2-

Quality of evidence (Clinical questions 11)

Summary of the evidence

In patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to a biologic DMARD, treatment with either another biologic DMARD or a targeted DMARD may be effective ²³⁰⁻²³² .	1+
We have not found studies directly comparing biologic and targeted DMARDs in patients with rheumatoid arthritis who have had a poor response to a biologic DMARD ²³⁰⁻²³² .	1+
There is indirect evidence that tofacitinib (5 mg/12 h) in combination with methotrexate has a similar efficacy, as measured by ACR20, ACR50 and ACR70 response rates and Health Assessment Questionnaire score, to abatacept, tocilizumab, golimumab or rituximab in combination with DMARDs, in patients with rheumatoid arthritis who have had a poor response to biologic DMARD therapy ²³² .	1+
Tocilizumab (8 mg/kg) may be somewhat more beneficial than other biologic DMARDs (abatacept, tocilizumab 4 mg/kg or rituximab) and tofacitinib as measured by ACR20 and ACR50 response rates in patients with rheumatoid arthritis and failure of treatment with biologic DMARD ²³⁰ .	1+

Referenzen

161. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824-35.
162. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1712-20.
163. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369(4):307-18.
164. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1898-906.
165. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, Haagsma CJ, Posthumus MD, Brus HL, et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):2865-72.

166. Weinblatt ME. The role of current strategies in the future treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38 Suppl 2:19-23.
167. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Kalstad S, Kaufmann C, et al. Treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis for whom methotrexate monotherapy has failed: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2103-10.
168. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, Goekoop RJ, van Oosterhout M, Harbers JB, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1356-61.
169. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-62.
170. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457-68.
171. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-19.
172. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):617-29.
209. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316(11):1172-80.
210. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N, Miyake H, Yabe Y, Kaneko A, et al. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Clin Rheumatol*. 2014;33(9):1247-54.
211. Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, Ruiz JM, Clavaguera T, Figuls R, et al. VARIAR Study: Assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. *Reumatol Clin*. 2016;12:319-22.
230. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016.
231. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:Cd012591.
232. Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein GV. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from a network meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2016;38(12):2628-41.e5.

Daïen C et al., 2019 [3].

French Society for Rheumatology

Update of French Society for Rheumatology. Recommendations for Managing Rheumatoid Arthritis

Fragestellung:

To update SFR recommendations on managing RA in order to provide patients with optimal management.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft teilweise zu: Umgang mit Interessenskonflikten im Konsensusprozess unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft teilweise zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft weitestgehend zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist in Form einer Diskussion dargestellt – trifft weitestgehend zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft weitestgehend zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature review in MedLine to retrieve data published between completion of the literature review for the earlier recommendations (i.e., between November 2015 and February 2016 depending on the item) and October 2017.

LoE / GoR

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009).

Sonstige methodische Hinweise

- der Prozess der Studienselektion wurde nicht vollständig beschrieben;
- Unklarheiten zur Transformation der Skalenangaben zu prozentualen Zustimmungen

Empfehlungen

Table 2. 2018 recommendations of the French Society for Rheumatology (*Société Française de Rhumatologie, SFR*) about the management of rheumatoid arthritis (RA)

General principles and recommendations	Level of evidence	Grade	Agreement, Task force Mean (SD)	Agreement, Review panel Mean (SD)
Second and subsequent treatment lines				
9. In patients with an inadequate response or intolerance to methotrexate, the treatment must be optimized.			9.2 (0.9)	8.4 (2.1)
<ul style="list-style-type: none"> In patients with adverse prognostic factors, add-on bDMARD or tsDMARD therapy can be considered, using a TNFα antagonist, abatacept, an IL-6 pathway antagonist, a JAK inhibitor, or, under specific circumstances, rituximab.[#] 	#Ib	#A		
<ul style="list-style-type: none"> In patients without adverse prognostic factors, a switch to another csDMARD (leflunomide, sulfasalazine) or the combination of several csDMARDs can be considered;[§] if this strategy fails or is contraindicated, targeted therapy (with a bDMARD or tsDMARD) should be considered. 				
	§V	§D		
<ul style="list-style-type: none"> Changes to the 2014 version <ul style="list-style-type: none"> To insist on the need for optimizing the DMARD regimen if the response is inadequate (“must be optimized”). tsDMARDs are mentioned in addition to bDMARDs csDMARD combination (previously methotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) no longer specified. Optimization strategy varies depending on whether the following predictors of a poor prognosis or poor treatment response are present: <ul style="list-style-type: none"> early erosions RFs and ACPA, notably in high titers ($\geq 3N$) persistent moderate-to-high disease activity despite csDMARD therapy, with high ESR and CRP values and/or a high swollen joint count failure of ≥ 2 csDMARDs No studies were specifically designed to compare the efficacy of csDMARDs and targeted therapies depending on the presence or absence of factors of adverse prognostic significance. 				

- Neither head-to-head comparisons [70–72] nor meta-analyses found any consistent evidence of differences in efficacy across targeted therapies given in combination with methotrexate [6,73,74]
- Among targeted therapies, bDMARDs may deserve preference based on the longer experience with these drugs and availability of long-term registry data on treatment safety [8,75]. Nevertheless, safety data on tsDMARDs are favorable [76,77], and baricitinib may be more effective than adalimumab in combination with methotrexate [72].

10. All targeted therapies (bDMARDs* or tsDMARDs [§]) are best used in combination with methotrexate..	*Ia #Ib	A	9.5 (0.7)	8.9 (2.0)
--	------------	---	-----------	-----------

- Compared to the 2014 version of this recommendation, the term “targeted therapies” is used instead of “biologics”, to include tsDMARDs.
- Added efficacy demonstrated for all bDMARDs [6,83], including tocilizumab, with which the combination produced better numerical results [84–86].
- The same applies to JAK inhibitors [70, 87]

11. Patients who fail a first targeted therapy (bDMARD or tsDMARD) should be switched to another targeted therapy. In the event of primary failure, a switch to a targeted therapy that has a different mechanism of action may deserve preference.	*Ia §V	A	9.6 (0.6)	9.0 (1.5)
---	-----------	---	-----------	-----------

- Compared to the 2014 recommendations:
- the term “targeted therapy” has been substituted for “biological agent” to include tsDMARDs,
- a preference for switching to a drug that has a different mechanism of action in the event of primary failure has been added.
- In patients having failed a first TNF α antagonist, most studies found that efficacy was similar across targeted therapies, i.e., between switching to another TNF- α antagonist and switching to a drug with a different mechanism of action [6,102,103].
- To date, no published evidence exists about the efficacy of a second JAK inhibitor after failure of a first tsDMARD or about the efficacy of a second IL-6 receptor antagonist after failure of tocilizumab.

Referenzen:

- [6] Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1113–36. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210713.
- [8] Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1101–36.
- [70] Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2017;390:457–68.

- [71] Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86–94.
- [72] Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:652–62.
- [73] Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1113–36.
- [74] Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network metaanalysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD012437.
- [75] de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2017;84:133–40.
- [76] Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253–62.
- [77] Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1843–7.
- [83] Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:409–23.
- [84] Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013;72:43–50.
- [85] Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Blanco R, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1279–84.
- [86] Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1917–23.
- [87] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2017;69:506–17.
- [102] Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1303–8.
- [103] Manders SHM, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJB, Hartkamp A, et al. Costeffectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther* 2015;17:134.

Sonstige Hinweise

- Behandlungs-Flow-Chart im Anhang daergestellt (Figure 4)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [17,18,19].

Rheumatoid arthritis in adults: management

Fragestellung:

This guideline covers diagnosing and managing rheumatoid arthritis. It aims to improve quality of life by ensuring that people with rheumatoid arthritis have the right treatment to slow the progression of their condition and control their symptoms.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Entwicklung der Empfehlungen basierend auf klinischer und gesundheitsökonomischer Evidenz
- Informelle Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht immer eindeutig dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Evidence report F DMARDs describes relevant systematic evidence review (searches in Medline & Embase until Oct 2017)

LoE / GoR

- Own checklists for quality assessment and application of GRADE
- GoR reflected in wording:
 - The strength of the recommendation (for example the word 'offer' was used for strong recommendations and 'consider' for weaker recommendations).
 - "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations".

Sonstige methodische Hinweise

Although the guideline is dated July 2018, most recommendations for drug therapy have not been changed since 2009.

Cited evidence of recommendations often NICE technology appraisal guidance. No further link between evidence and recommendation.

Empfehlungen

1.5 Further pharmacological management

Biological and targeted synthetic DMARDs

The recommendations below are from NICE technology appraisal guidance 72. The 2009 guideline committee reviewed the evidence on anakinra and incorporated the recommendations into the guideline. The technology appraisal was then withdrawn.

- 1.5.1 On the balance of its clinical benefits and cost effectiveness, anakinra is not recommended for the treatment of RA, except in the context of a controlled, long-term clinical study. [2009]

- 1.5.2 Patients currently receiving anakinra for RA may suffer loss of wellbeing if their treatment were discontinued at a time they did not anticipate. Therefore, patients should continue therapy with anakinra until they and their consultant consider it is appropriate to stop. [2009]
- 1.5.3 Do not offer the combination of tumour necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor therapy and anakinra for RA. [2009]

Glucocorticoids

- 1.5.4 Offer short-term treatment with glucocorticoids for managing flares in adults with recent-onset or established disease to rapidly decrease inflammation. [2009]
- 1.5.5 In adults with established RA, only continue long-term treatment with glucocorticoids when:
 - the long-term complications of glucocorticoid therapy have been fully discussed, and
 - all other treatment options (including biological and targeted synthetic DMARDs) have been offered. [2009, amended 2018]

Inadequate response to conventional DMARDs

Biologicals: Sarilumab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to intensive therapy with a combination of conventional DMARDs, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].
- Sarilumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Why we made the recommendations on sarilumab:

- Clinical trials showed sarilumab plus methotrexate or conventional DMARDs to be more effective than methotrexate or conventional DMARDs for treating moderate to severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional DMARDs. The trials also showed that for treating severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional DMARDs, sarilumab alone is more effective than adalimumab alone.

Biologicals: Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed.
- Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept, all in combination with methotrexate, are recommended as options for treating rheumatoid arthritis, only if:
 - disease is severe, that is, a DAS28 greater than 5.1 and
 - disease has not responded to intensive therapy with a combination of conventional DMARDs [...].

- Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol or tocilizumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Biologicals: Anakinra

- On the balance of its clinical benefits and cost effectiveness, anakinra is not recommended for the treatment of rheumatoid arthritis [...].
- Patients currently receiving anakinra for rheumatoid arthritis may suffer loss of wellbeing if their treatment were discontinued at a time they did not anticipate. Therefore, patients should continue therapy with anakinra until they and their consultant consider it is appropriate to stop.
- Do not offer the combination of TNF- α inhibitor therapy and anakinra for RA.

Other immunomodulatory therapies: Baricitinib

- The following recommendations are an extract from NICE's technology appraisal guidance on baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Baricitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to intensive therapy with conventional DMARDs, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].
- Baricitinib can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the above criteria are met.

Why we made the recommendations on baricitinib

- Clinical trials showed baricitinib plus conventional DMARDs to be more effective than conventional DMARDs alone for treating severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional or biological DMARDs
- Baricitinib plus conventional DMARDs was also shown to have similar effectiveness to the biological DMARD adalimumab in people whose disease has responded inadequately to conventional DMARDs.

Inadequate response or intolerance to biological DMARDs, and rituximab is suitable

Rituximab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor.
- Rituximab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of adults with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or are intolerant of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor.

Inadequate response or intolerance to biological DMARDs, and rituximab is not suitable

Biologicals: Sarilumab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to or who cannot have other DMARDs, including at least 1 biological DMARD, only if:

- disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) and
- they cannot have rituximab [...].
- Sarilumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Biologicals: Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor.
- Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept, each in combination with methotrexate, are recommended as treatment options only for adults with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or have an intolerance of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor, and who cannot receive rituximab therapy because they have a contraindication to rituximab, or when rituximab is withdrawn because of an adverse event.
- Adalimumab monotherapy and etanercept monotherapy are recommended as treatment options for adults with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or have an intolerance of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor, and who cannot receive rituximab therapy because they have a contraindication to methotrexate, or when methotrexate is withdrawn because of an adverse event.

Biologicals: Golimumab

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs.
- Golimumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults whose rheumatoid arthritis has responded inadequately to other DMARDs, including a TNF inhibitor, if:
 - it is used as described for adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept (NICE technology appraisal guidance 195) [...].

Biologicals: Certolizumab pegol

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor.
- Certolizumab pegol, in combination with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, other DMARDs including at least 1 TNF-alpha inhibitor, only if:
 - disease activity is severe and
 - rituximab is contraindicated or not tolerated [...].
- Certolizumab pegol, as monotherapy, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, other DMARDs including at least 1 TNF-alpha inhibitor, only if:
 - disease is severe and
 - rituximab therapy cannot be given because methotrexate is contraindicated or not tolerated [...].

Biologicals: Tocilizumab

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis.
- Tocilizumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults if:
 - the disease has responded inadequately to DMARDs and a TNF inhibitor and the person cannot receive rituximab because of a contraindication to rituximab, or because rituximab is withdrawn because of an adverse event, and tocilizumab is used as described for adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept (NICE technology appraisal guidance 195) [...].

Other immunomodulatory therapies: Baricitinib

- The following recommendations are an extract from NICE's technology appraisal guidance on baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Baricitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to or who cannot have other DMARDs, including at least 1 biological DMARD, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) and
 - they cannot have rituximab [...].
- Baricitinib can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the above criteria are met.

Inadequate response to rituximab and other biological DMARDs

Biologicals: Sarilumab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to rituximab and at least 1 biological DMARD, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].

Biologicals: Tocilizumab

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis.
- Tocilizumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults if:
 - the disease has responded inadequately to one or more TNF inhibitor treatments and to rituximab.

Referenzen

Sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis (2017) NICE technology appraisal guidance 485
Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (2017) NICE technology appraisal guidance 480
Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (2017) NICE technology appraisal guidance 466
Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed (2016) NICE technology appraisal guidance 375
Certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor (2016) NICE technology appraisal guidance 415

Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (2012) NICE technology appraisal guidance 247

Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs (2011) NICE technology appraisal guidance 225

Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (2010) NICE technology appraisal guidance 195

Fiehn C et al., 2018 [4,5].

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)

S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten

Fragestellung:

- Hintergrund: Medikamentöse Therapiestrategien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sind entscheidend für den Langzeitverlauf. Sie dienen dem Ziel, durch frühe und konsequente Unterdrückung der Entzündung Gelenkzerstörung zu verhindern und damit die Funktion zu erhalten.
- Ziel der Arbeit: Erarbeitung eines Konsenses für evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten in Deutschland.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Leitliniengremium aus Fachärzten für internistische Rheumatologie und Orthopädie, sowie einem Patientenvertreter
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- strukturierten Konsensprozess mit Unterstützung von externen, speziell geschulten Moderatoren der AWMF, externe Begutachtung durch den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Durchführung einer systematischen Literaturrecherche: Medline (PubMed), Cochrane Library sowie Embase für den Zeitraum 01.01.2013 bis 21.03.2016 + diverse nachträgliche Recherchen

LoE / GoR

- Empfehlungsgrade nach der Systematik des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine von 2009

Sonstige methodische Hinweise

- Prozess der Literatursuche nicht nachvollziehbar. Nach Ti/Ab-Screening 9884 Abstracts „offen“. Diverse nachträgliche Recherchen und Hinzufügen von Literatur. Auswahl von finalen 30 Volltexten nicht transparent dargestellt.

Empfehlungen

Empfehlung 5

Falls MTX nicht einsetzbar ist (z.B. wegen Kontraindikationen), soll eine Therapie mit Leflunomid oder mit Sulfasalazin begonnen werden. (Empfehlungsgrad A)

Hintergrund

- Für den Vergleich MTX vs. Leflunomid existiert eine Metaanalyse auf der Basis von 4 RCTs, welche die Gleichwertigkeit beider Substanzen belegt [42] (LoE 1a).
- In einem Placebo-kontrollierten RCT wurden Leflunomid und Sulfasalazin miteinander verglichen und boten ebenfalls gleiche Wirksamkeit [95] (LoE 1b).

Empfehlung 7

Bei Verfehlen des Therapieziels mit der optimierten Starttherapie soll die Therapie eskaliert werden. Bei Fehlen von ungünstigen Prognosefaktoren und moderater Krankheitsaktivität kann eine Kombination mehrerer csDMARDs eingesetzt werden. Bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren soll die Kombination eines csDMARD (in der Regel MTX) mit einem bDMARD oder tsDMARD zum Einsatz kommen. (Empfehlungsgrad A)

Hintergrund

- Fehlen negative Prognosefaktoren, kann zu Woche 12 bzw. 24 eine Änderung der csDMARD-Strategie erwogen werden.
 - Eine Kombinationstherapie verschiedener csDMARD-Therapien, die MTX beinhaltet, ist in dieser Situation einem Wechsel auf eine MTX-freie csDMARD-Therapie vorzuziehen [63].
 - Die robusteste Datenlage besteht für eine Kombinationstherapie verschiedener csDMARDs nach dem s.g. O´Dell-Schema, bestehend aus MTX/SSZ/Hcq [50], wobei es keinen direkten Vergleich gegen die auch häufig angewandte Kombination aus MTX/ LEF gibt.
 - Im Falle einer frühen MTX-Intoleranz sollte eine alternative csDMARD-Therapie gewählt werden.
- Beim Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren sollte bei Verfehlen des Therapiezieles unter optimierter bereits früher eine Therapie mit einem bDMARD oder einem tsDMARD erwogen werden
 - Eine Präferenz für die eine oder andere Substanzgruppe kann an dieser Stelle nicht ausgesprochen werden (siehe Empfehlung 8).
 - Auf Grund der längeren Erfahrung kommen bisher nach dem ersten csDMARD-Versagen bevorzugt bDMARDs zur Anwendung.
 - Alle bDMARDs oder tsDMARDs sollten, sofern möglich mit MTX kombiniert werden (siehe auch Empfehlung 9).

Tab. 2. Mögliche Prädiktoren für eine schlechtere Prognose

Prädiktor	Referenz	Evidenzgrad
Nach einer csDMARD-Therapie weiterbestehende, moderate oder hohe Krankheitsaktivität gemäß akzeptierter Indizes	[94]	1b
Hohe Akute-Phase-Reaktion (z.B. C-reaktives Protein oder BSG)	[99, 119]	1b, 2
Hohe Anzahl geschwollener Gelenke	[99, 119]	1b, 2
Nachweis von RF und/oder CCP Antikörper	[99, 114, 119]	1b, 2, 2
Initial hoher DAS28-Score	[79]	2
Nachweis von frühen Erosionen	[99]	1b,
Versagen von 2 oder mehreren csDMARDs	[62]	2

Empfehlung 8

Nach unzureichendem Ansprechen zweier csDMARD-Therapien soll eine bDMARD- oder tsDMARD-Therapie zum Einsatz kommen. (Empfehlungsgrad A)

Hintergrund

- Der sequentielle Einsatz mehrerer csDMARDs bzw. csDMARD-Kombinationen führt nach den Ergebnissen der BeST-Studie und aus der britischen ERAN-Kohorte spätestens ab dem 2. Wechsel nur noch zu einem sehr geringen Zuwachs an Respondern.
- Bei Verzicht auf eine Eskalation in Form von zielgerichteten Therapien mit bDMARD oder tsDMARD kommt es in einem großen Anteil zum Nichterreichen der Therapieziele [41, 62] (LoE 2).
- Darüber hinaus ergibt sich mit der Anzahl der erfolglosen Wechsel ein beträchtlicher Zeitverlust, der eine vermehrte radiologische Destruktion [41] und dauerhaft einen eingeschränkten Funktionsstatus [62] mit sich bringt.
- Welches bDMARD oder tsDMARD verwendet wird, kann in Anbetracht der Gleichwertigkeit der zur Verfügung stehenden Substanzen individuell (z.B. anhand patientenindividueller Kriterien) entschieden werden.
- tsDMARDs, derzeit namentlich die JAK-Inhibitoren (JAKi) Tofacitinib und Baricitinib, sind eine gleichwertige alternative Therapieoption zu bDMARDs nach Versagen einer csDMARD-Therapie (LoE 1b) [23, 34, 64, 108, 113, 120]

Empfehlung 9

Jede bDMARD- und tsDMARD-Therapie soll wenn möglich mit MTX kombiniert werden. (Empfehlungsgrad A)

Hintergrund

- Für alle bDMARDs und tsDMARDs liegen Studienergebnisse vor, die Vorteile für die Kombination mit MTX im Vergleich zu monotherapeutischem Einsatz zeigen (Übersicht unter [15, 77], LoE 1a).
- MTX sollte daher bei fehlenden Kontraindikationen zumindest so lange kombiniert werden, bis eine anhaltende Remission vorliegt.
- Steht MTX als Kombinationspartner nicht zur Verfügung, so liegen für die IL-6-Rezeptor-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab als auch für das tsDMARD Baricitinib die besten Monotherapie-Ergebnisse vor:
 - Tocilizumab hat in zahlreichen Studien eine gute monotherapeutische Wirkung bewiesen (Übersicht unter [16, 77]) und sich ebenso wie Sarilumab im Head-to-Head-Vergleich mit Adalimumab als monotherapeutisch überlegen erwiesen [12, 37] (LoE 1b).
 - Baricitinib zeigt klinisch in der Monotherapie die gleiche Wirksamkeit wie in Kombination mit MTX, die Kombination bietet jedoch im radiologischen Outcome noch Vorteile [36] (Evidenzgrad 1).
 - Im Fall von Tofacitinib zeigt eine neue, erst nach der systematischen Literaturrecherche publizierte Vergleichsstudie mit Adalimumab, dass Tofacitinib nur in Kombination mit MTX, nicht aber als Monotherapie, gleichwertig zu Adalimumab ebenfalls in Kombination mit MTX ist. [35]
 - JAKi sollten deswegen mit csDMARDs kombiniert werden (Evidenzgrad 5).
- Für die Anwendung anderer csDMARDs als Kombinationspartner für bDMARDs oder tsDMARDs ist die Evidenz bisher sehr begrenzt

Empfehlung 10

Bei nicht ausreichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen. Ein nochmaliger Wechsel ohne Änderung des Wirkprinzips ist nicht sinnvoll. (Empfehlungsgrad A) Wird die Therapie nach csDMARDs mit einem tsDMARD anstatt einem bDMARD begonnen, so sollte bei Nichtansprechen auf ein bDMARD gewechselt werden. (Empfehlungsgrad D)

Hintergrund

- Gute Ergebnisse sind in kontrollierten Studien für alle 3 Möglichkeiten in RCTs, Register-Auswertungen und Metaanalysen gezeigt worden, formell allerdings nur nach Versagen einer TNF-Inhibitor-Therapie [10, 38, 47, 48, 93, 96] (LoE 1b).
- Eine bessere Wirkung bei Wechsel des Wirkmechanismus nach vorheriger erfolgloser anti-TNF-Therapie wird durch eine randomisierte Studie mit offenem Design nahegelegt [43] (LoE 2).
- Für den Einsatz von JAKi nach Versagen von nicht-TNF-Biologika liegen keine ausreichenden Studiendaten vor.
- Eine evidenzbasierte Empfehlung für das weitere Vorgehen, nachdem ein tsDMARD kein ausreichendes Ansprechen gezeigt hat, kann bisher nicht gegeben werden.

Sonstige Hinweise

- Therapiealgorithmus im Anhang dargestellt (Figure 1).

Referenzen:

10. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C et al. (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 381:451-460
12. Burmester GR, Lin Y, Patel R et al. (2017) Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 76:840-847
15. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J et al. (2017) Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:1102-1107
16. Combe B, Landewe R, Daien CI et al. (2017) 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:948-959
23. Dougados M, Van Der Heijde D, Chen YC et al. (2017) Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 76:88-95
34. Fleischmann R, Kremer J, Cush J et al. (2012) Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 367:495-507
37. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R et al. (2013) Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 381:1541-1550
38. Genovese MC, Kremer J, Zamani O et al. (2016) Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 374:1243-1252
41. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. (2007) Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:406-415
42. Golicki D, Newada M, Lis J et al. (2012) Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn* 122:22-32
43. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A et al. (2016) Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316:1172-1180
47. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM et al. (2015) The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis* 74:430-436
48. Harrold LR, Reed GW, Solomon DH et al. (2016) Comparative effectiveness of abatacept versus tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with prior TNFi exposure in the US Corrona registry. *Arthritis Res Ther* 18:280
50. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G et al. (2016) Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 353:i1777
62. Kiely P, Walsh D, Williams R et al. (2011) Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 50:926-931
63. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, Van Der Kooij SM et al. (2011) The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 70:1039-1046
62. Kiely P, Walsh D, Williams R et al. (2011) Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 50:926-931
64. Kremer J, Li ZG, Hall S et al. (2013) Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 159:253-261
77. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S et al. (2017) Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:1113-1136
79. Naredo E, Valor L, De La Torre I et al. (2015) Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 54:1408-1414

93. Smolen JS, Burmester GR, Combe B et al. (2016) Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 388:2763-2774
94. Smolen JS, Han C, Van Der Heijde DM et al. (2009) Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 68:823-827
95. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. (1999) Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 353:259-266
96. Smolen JS, Kay J, Doyle MK et al. (2009) Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 374:210-221
99. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW et al. (2006) Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 54:702-710
108. Taylor PC, Keystone EC, Van Der Heijde D et al. (2017) Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 376:652-662
113. Van Der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R et al. (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 65:559-570
114. Van Der Heijde DM, Van Riel PL, Van Leeuwen MA et al. (1992) Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 31:519-525
119. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Sluiter WJ et al. (1997) Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 24:20-27
120. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S et al. (2012) Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 367:508-519

García-Vicuna R et al., 2017 [7].

Spanish Rheumatology Society

Recommendations by the Spanish Rheumatology Society for the Management of Patients Diagnosed With Rheumatoid Arthritis who Cannot Be Treated With Methotrexate

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The objective of the present report is to outline recommendations based on scientific evidence, and on the opinion of experts, for the management of patients with RA who cannot receive MTX because of contraindication, toxicity or lack of adherence to the drug regimen, and to establish efficient and safe therapeutic strategies that contribute to achieving a better control of the disease and quality care in these patients.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitliniengremium bestehend aus 17 Rheumatologen, Teilnahme von Patientenvertretern nicht beschrieben
- Interessenkonflikte dargelegt, Umgang mit Interessenskonflikten im Konsensusprozess unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formaler Konsensusprozess (Delphi-Methodik) zur Entwicklung der Leitlinienempfehlungen beim Vorliegen von wenig Evidenz (SIGN < 2++), bei Vorliegen von höherwertiger Evidenz kein Konsensusprozess

- kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig
- die Verbindung der Empfehlung mit der zugrundeliegenden Evidenz ist in Form einer Diskussion dargestellt
- Maßnahmen zur Überprüfung der Aktualität werden nicht beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- searched for literature in the MEDLINE (PubMed)(1950–2015), EMBASE (1980–2015) and Cochrane Library (up to 2015) databases

LoE / GoR

- according to SIGN [Figure 6 im Anhang]

Empfehlung bezüglich Therapie

Recommendations From the Spanish Society of Rheumatology for the Management of Patients With Rheumatoid Arthritis who Cannot Take Methotrexate.

	GR	LE	LA ≥ 4 (%) ^a
<i>Therapeutic strategies</i>			
R17. Patients with active RA who cannot take MTX due to a contraindication, toxicity or intolerance, can utilize other conventional DMARD, such as SSZ, or especially, LFN	D	4	100
R18. In patients with active RA in whom there is a contraindication, intolerance or circumstances that advise against the utilization of MTX, a biological treatment can be used as monotherapy. In this case, TCZ may be considered a preferable choice	B	1+	–

DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs; GCP, good clinical practice; GR, grade of recommendation; LA, level of agreement; LE, level of evidence; LFN, leflunomide; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; SSZ, sulfasalazine; TCZ, tocilizumab.

^a Level of agreement is shown only for the recommendations for which consensus was reached by a Delphi-like process.

Hintergrund R17:

Evidence summary. Leflunomide, above all, or SSZ can be comparable to MTX in efficacy.

Given the absence of articles to include after the selection of reports retrieved from the literature search and taking, as a reference, the recommendations of the SER on biological therapies in patients with RA,⁵⁹ which concludes that LFN, in particular, or SSZ can be comparable to MTX in efficacy, the authors of the present study have decided that it be a part of the body of evidence for drafting these recommendations.

Hintergrund R18:

Evidence summary. Monotherapy with TCZ is more effective than monotherapy with MTX. Alone, TCZ tends to achieve better responses than ADL monotherapy. In monotherapy, TCZ has responses similar to combined TCZ + MTX therapy, unlike anti-tumor necrosis factor (anti-TNF α) agents, which always have a better response when combined with MTX.

The use of TCZ as monotherapy is more effective than treatment as monotherapy with MTX/another synthetic DMARD (including SSZ, bucillamine and d-penicillamine).^{73,74}

In contrast to what occurs with anti-TNF α agents,⁷⁸ the combined use of TCZ with MTX is not always superior to TCZ as monotherapy, in RA patients with an inadequate response to MTX.^{74,79–81}

There are studies that analyze treatment with TNF α antagonists as monotherapy. With respect to ADL, it has been used as monotherapy and, in different dosing regimens, is superior to placebo in patients with RA and an inadequate response to DMARD.⁸⁸ Treatment with ADL as monotherapy has been seen to have the same clinical efficacy as treatment with MTX, although it is associated with a greater effect on arresting the radiological damage.⁸⁹ Patients with a low disease activity at the end of clinical trials in which they received ADL as monotherapy remained in the open-label extension after 6 years of good control of the disease and a minimal radiological progression.⁸⁹ Nevertheless,

in both recent onset and established RA with an inadequate response to DMARD, in general, ADL as monotherapy is less efficacious. The most effective combination is ADL with MTX,⁶¹ followed by ADL in combination with antimalarial agents and, finally, ADL plus LFN.⁹⁰ Studies that analyze treatment with ETN as monotherapy demonstrate similar results. In the Early Rheumatoid Arthritis (ERA) study, which involved patients who had been diagnosed less than 3 years earlier and were MTX-naïve, it was observed that treatment with ETN as monotherapy had advantages in arresting the radiological damage; subcutaneous ETN monotherapy with 25 mg (twice a week), is significantly superior to MTX in controlling the signs and symptoms of RA, but only after 2 years of follow-up.^{37,91} The RCT TEMPO⁹² included patients with a mean disease duration of 6 years. Although some clinical and radiological scores showed a more favorable course with monotherapy with ETN rather than MTX, the most effective therapeutic arm was that which combined ETN with MTX, clearly superior to ETN as monotherapy.⁹³ In the open-label ADORE study,⁹⁴ after 16 weeks of treatment, it was observed that the effect of ETN as monotherapy was very similar to the effect of the combination of ETN plus MTX. The open-label RADIUS II observational registry also observed a similar response to treatment with ETN as monotherapy and combined ETN and MTX therapy, evaluated using the Clinical Disease Activity Index (CDAI) to assess remission.⁹⁵

... Patients with RA who receive monotherapy consisting of INF have a shorter drug survival and more adverse events than patients who take INF in combination with MTX.^{78,98} Monotherapy with certolizumab pegol was superior to placebo in the FAST4WARD study,⁹⁹ and similar to concomitant treatment with DMARD in the REALISTIC,⁸² regardless of the anti-TNF α used previously. Monotherapy with other biological agents that do not inhibit TNF α , aside from TCZ, has not been thoroughly researched, although there are a few studies that evaluate the clinical efficacy of treatment with ABT (ARRIVE) and RTX as monotherapy.¹⁰⁰

Available data^{74,101,102} indicate that treatment with anti-TNF α agents, ABT and TCZ utilized in combination with MTX have responses that are comparable (through comparisons, mostly indirect) in RA patients and an inadequate response to DMARD. However, administered as monotherapy, TCZ is associated with a better clinical response than anti-TNF α drugs.^{102,103} The responses in terms of efficacy are similar in TCZ associated with MTX and TCZ as monotherapy, whereas, anti-TNF α agents combined with MTX generally show a greater therapeutic efficacy than anti-TNF α monotherapy. These findings suggest that treatment with TCZ as monotherapy^{73,85,104} should be considered an effective therapeutic alternative in patients with active RA that is refractory to MTX, who should receive a biological agent but do not tolerate MTX or do not adhere to a treatment that includes it.

Referenzen

37. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiffman MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1443–50.
59. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2015;11:279–94.
61. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26–37.
73. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:Cd008331.

74. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis. *J Manag Care Pharm.* 2015;21:409–23.
78. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1786–94.
79. Burmester G, Rigby W, Vollenhoven R, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naïve patients (PTS) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:A63.
80. Conaghan PG, Peterfy CG, Carlo J, Olech E, Alberts AR, Alper JA, et al. Tocilizumab monotherapy or in combination with methotrexate associated with early reductions in tissue inflammation: 12 week results from a magnetic resonance imaging substudy of a randomized controlled trial. *Rheumatology (United Kingdom).* 2012;51:iii24.
81. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:62–8.
82. Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, Rigby W, Teng LL, Devenport J, et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;65:362–71.
85. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2011;38:10–20.
88. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:508–16.
89. Keystone EC, van der Heijde D, Kavanaugh A, Kupper H, Liu S, Guertel B, et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of long term adalimumab plus methotrexate: final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40:1487–97.
90. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Saez I, Malaise M, Tzio-ufas AG, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:732–9.
91. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1586–93.
92. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1063–74.
93. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol.* 2010;20:531–8.
94. Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1478–83.
95. Cannon GW, Wang BC, Park GS, Koenig A, Collier DH, Keystone EC. Remission in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept monotherapy: clinical practice and clinical trial experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:919–25.
98. Agarwal SK, Maier AL, Chibnik LB, Coblyn JS, Fossel A, Lee R, et al. Pattern of infliximab utilization in rheumatoid arthritis patients at an academic medical center. *Arthritis Rheum.* 2005;53:872–8.
99. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:805–11.
100. Richter A, Strangfeld A, Herzer P, Wilden E, Bussmann A, Listing J, et al. Sustainability of rituximab therapy in different treatment strategies: results of a 3-year follow up of a German biologics register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1627–33.
101. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R174.

102. Koyama Y, Shiraishi H, Ohta T, Uchino A. Etanercept in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in the treatment of rheumatoid arthritis patients intolerant to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2012;22:100–8.
103. Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Roman Ivorra JA, Graninger W, et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to previous treatments: an open-label study close to clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2015;34:563–71.
104. Forsblad-d'Elia H, Bengtsson K, Kristensen LE, Jacobsson LT. Drug adherence, response and predictors thereof for tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: results from the Swedish biologics register. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1186–93.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2021)
am 07.04.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
2	(rheumatoid AND arthriti*):ti,ab,kw
3	(caplan* AND syndrom*):ti,ab,kw
4	(felty* AND syndrom*):ti,ab,kw
5	(rheumatoid AND vasculiti*):ti,ab,kw
6	((sjogren* OR sjoegren* OR sicca*) AND syndrom*):ti,ab,kw
7	((still NEXT disease*) OR (stills NEXT disease*) OR (still's NEXT disease*)) AND adult):ti,ab,kw
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.04.2021

#	Suchfrage
1	"Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Mesh]
2	rheumatoid[Title/Abstract] AND arthriti*[Title/Abstract]
3	caplan*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract]
4	felty*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract]
5	rheumatoid[Title/Abstract] AND vasculiti*[Title/Abstract]
6	(sjogren*[Title/Abstract] OR sjoegren*[Title/Abstract] OR sicca*[Title/Abstract]) AND syndrom*[Title/Abstract]
7	(still disease*[Title/Abstract] OR stills disease*[Title/Abstract] OR still's disease*[Title/Abstract]) AND adult[Title/Abstract]
8	(#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
9	(#1 OR #8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and

	behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	(#9) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.04.2021

#	Suchfrage
1	arthritis, rheumatoid[MeSH Terms]
2	rheumatoid[Title/Abstract] AND arthriti*[Title/Abstract]
3	caplan*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract]
4	felty*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract]
5	rheumatoid[Title/Abstract] AND vasculiti*[Title/Abstract]
6	(sjogren*[Title/Abstract] OR sjoegren*[Title/Abstract] OR sicca*[Title/Abstract]) AND syndrom*[Title/Abstract]
7	(still disease*[Title/Abstract] OR stills disease*[Title/Abstract] OR still's disease*[Title/Abstract]) AND adult[Title/Abstract]
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Bae SC, Lee YH.** Comparative efficacy and safety of TNF-inhibitor plus methotrexate versus oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56(6):263-269.
2. **Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al.** Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1102-1107.
3. **Daïen C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al.** Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2019;86(2):135-150.
4. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie.** Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten: Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004m_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10.pdf.
5. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie.** Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten; S2e-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf.
6. **Fakhouri W, Wang X, de La Torre I, Nicolay C.** A Network Meta-Analysis to Compare Effectiveness of Baricitinib and Other Treatments in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Methotrexate. *J Health Econ Outcomes Res* 2020;7(1):10-23.
7. **García-Vicuña R, Martín-Martínez MA, Gonzalez-Crespo MR, Tornero-Molina J, Fernández-Nebro A, Blanco-García FJ, et al.** Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology for the management of patients diagnosed with rheumatoid arthritis who cannot be treated with methotrexate. *Reumatol Clin* 2017;13(3):127-138.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Filgotinib (Rheumatoide Arthritis), vom 15. April 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4787/2021-04-15_AM-RL-XII_Filgotinib_D-590.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am 27.06.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-06-27.pdf.

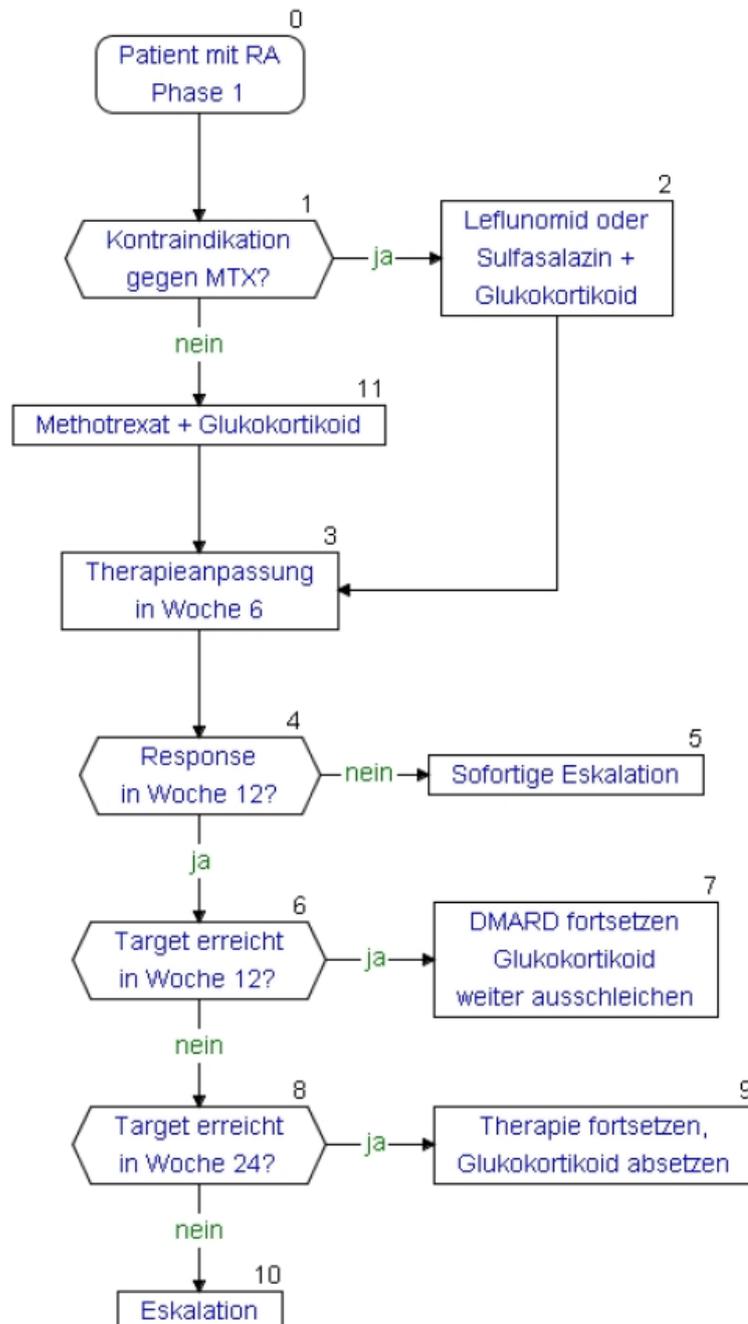
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Sarilumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-305/2018-02-15_Geltende-Fassung_Sarilumab_D-299.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juli 2020 / 11. August 2020 - Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-516/2020-08-11_Geltende-Fassung_Upadacitinib_D-509.pdf.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 / 1. November 2018 - Tofacitinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-361/2018-11-01_Geltende-Fassung_Tofacitinib_D-357.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. September 2017 - Baricitinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-284/2017-09-21_Geltende-Fassung_Baricitinib_D-279.pdf.
14. **Guipcar Working Group.** Clinical practice guidelines for the management of patients with rheumatoid arthritis [online]. Madrid (ESP): Spanish Society of Rheumatology (SER); 2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/04/Clinical-Practice-Guidelines-for-the-Management-of-Patients-with-Rheumatoid-Arthritis.pdf>.
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis; Abschlussbericht; Auftrag A16-70 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2019. [Zugriff: 20.04.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 795). URL: https://www.iqwig.de/download/a16-70_biotechnologisch-hergestellte-wirkstoffe-bei-rheumatoider-arthritis_abschlussbericht_v1-0.pdf?rev=185347.
16. **Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al.** Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):744-759.
17. **National Institute for Health and Care Evidence (NICE).** Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management: Evidence review F DMARDs [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 08.04.2021]. (NICE Guideline; Band 100). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/evidence/f-dmards-pdf-4903172323>.
18. **National Institute for Health and Care Evidence (NICE).** Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management: Methods [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff:

- 08.04.2021]. (NICE Guideline; Band 100). URL:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/evidence/methods-pdf-4904673085>.
19. **National Institute for Health and Care Evidence (NICE)**. Rheumatoid arthritis in adults: management [online]. 12.10.2020. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 08.04.2021]. (NICE Guideline; Band 100). URL:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-pdf-66141531233989>.
 20. **Ruiz Garcia V, Burls A, Cabello JB, Vela Casasempere P, Bort-Marti S, Bernal JA**. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(9):Cd007649. URL:
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007649.pub4>.
 21. **Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al**. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-977.
 22. **Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al**. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;79(6):685-699.
 23. **Wu ZP, Zhang P, Bai JZ, Liang Y, He JS, Wang JC**. Efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized controlled trials. Exp Ther Med 2018;16(3):2449-2459.

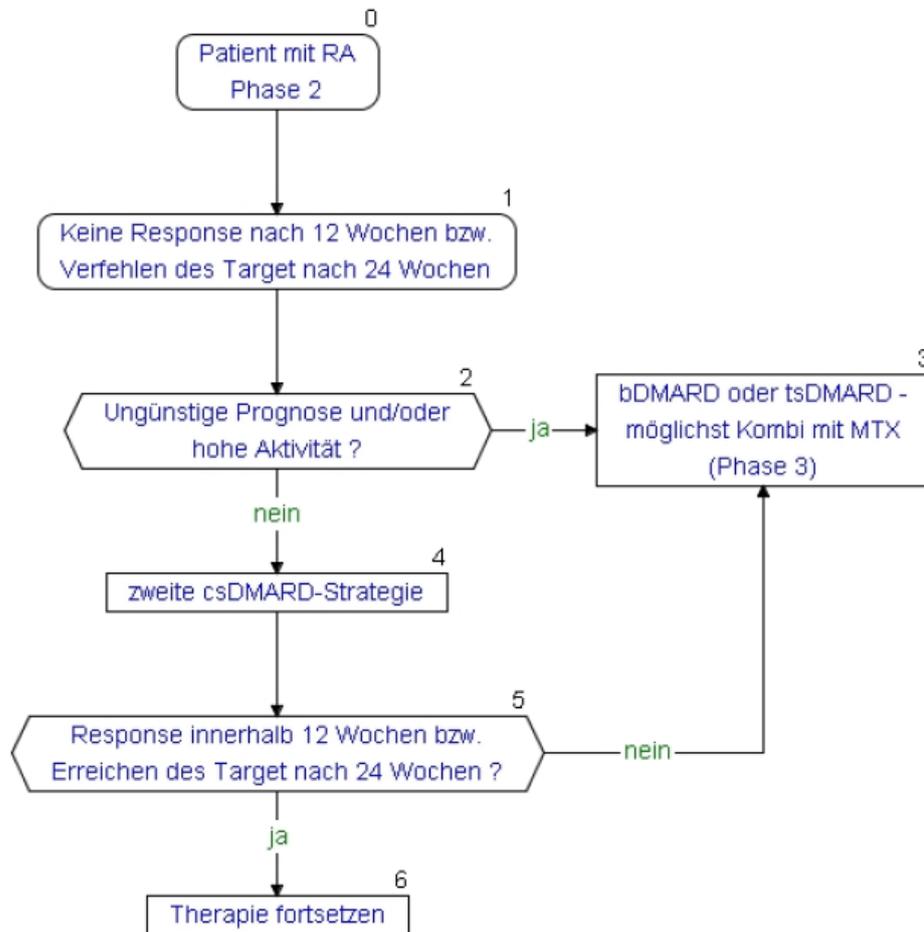
Anhang

Figure 1: Therapiealgorithmus für die Behandlung der RA mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (Definitionen siehe Glossar). Therapieanpassung in Woche 6 (Phase 1, Schritt 3) bedeutet die Optimierung der Therapie durch Anpassung der Dosierungen der Medikamente und ggf. dem Wechsel der Applikationsform (s.c. statt p.o.). Zu diesem Zeitpunkt sollten auch die Verträglichkeit der Medikation und die Adhärenz des Patienten an die Medikation überprüft werden (siehe auch Empfehlung Nr. 7) [4,5].

Phase 1



Phase 2



Phase 3

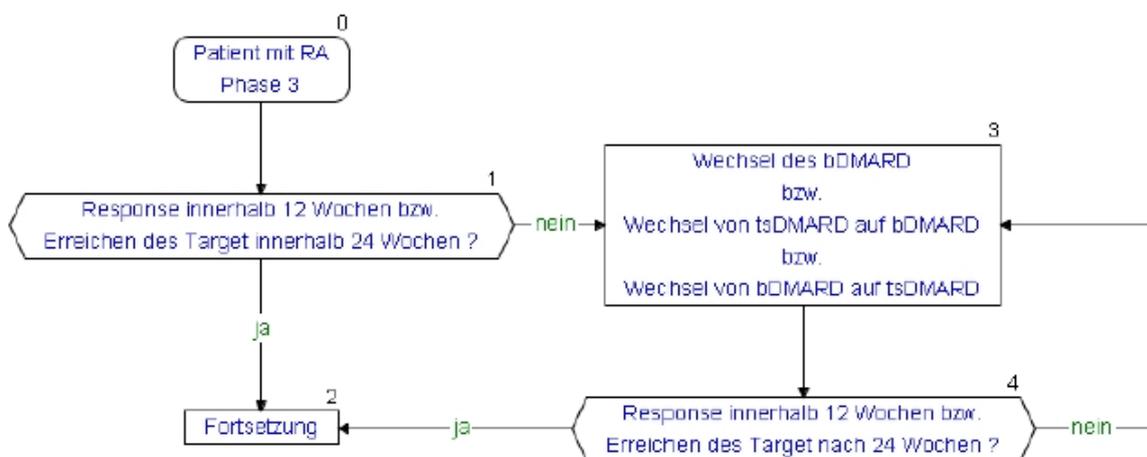


Figure 2: Strategy for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis (RA) [3]

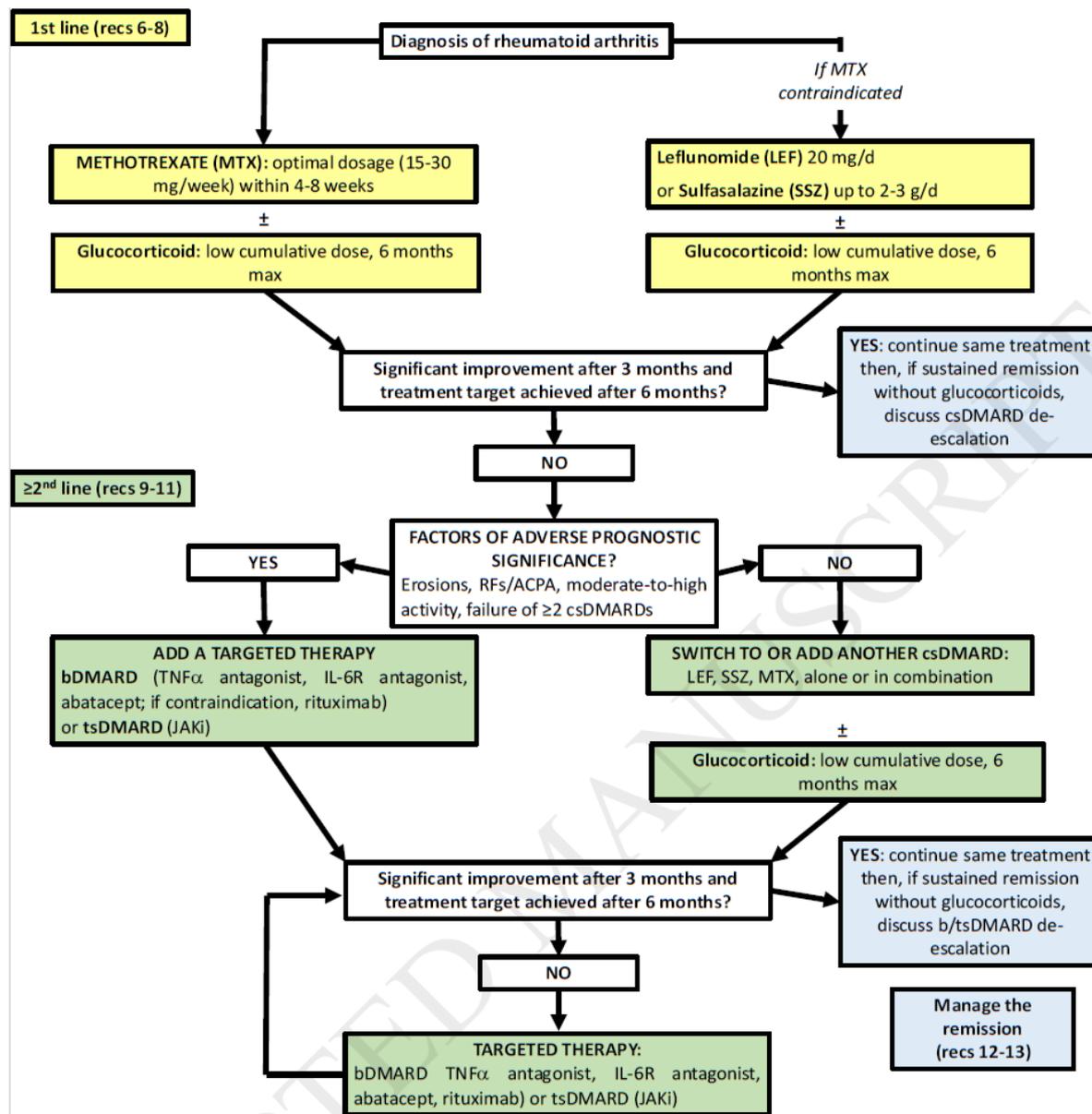


Figure 6: *Levels of Evidence and Grades of recommendation according to SIGN (1999-2012)*

Levels of evidence

- 1⁺⁺ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
- 1⁺ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
- 1⁻ Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
- 2⁺⁺ High quality systematic reviews of case control or cohort or studies

High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
- 2⁺ Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
- 2⁻ Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
- 3 Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
- 4 Expert opinion

Grades of recommendations

- A** At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1⁺⁺, and directly applicable to the target population; or
A body of evidence consisting principally of studies rated as 1⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
- B** A body of evidence including studies rated as 2⁺⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or
Extrapolated evidence from studies rated as 1⁺⁺ or 1⁺
- C** A body of evidence including studies rated as 2⁺, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results;
or
Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺⁺
- D** Evidence level 3 or 4;
or
Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2021-B-097

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 06.05.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die hier abgegebene Empfehlung zur Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, beruhen auf folgenden aktualisierten Leitlinien bzw. Übersichtsarbeiten:

1. AWMF S2-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (1).
2. Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) zum Management der rheumatoiden Arthritis mit synthetischen und biologischen DMARDs (2).
3. Wirkstoff aktuell 3/2020: Biologische DMARDs bei rheumatoider Arthritis (3).
4. Wirkstoff aktuell 5/2020: Zielgerichtete synthetische DMARDs– rheumatoide Arthritis (4).

Die bis 2023 gültige deutsche S2-Leitlinie gliedert ihre Stellungnahme nach sechs übergeordneten Prinzipien und kommt zu zehn Konsensusempfehlungen. Sehr ähnlich gehen auch die Empfehlungen der EULAR vor: Gliederung nach fünf Prinzipien und zwölf Empfehlungen. Die Bewertungen werden, wo anwendbar, unterteilt nach **Level of Evidence** (LoE: 1–5), **Strength of Recommendation** (SoR: A–E) und **Level of Agreement** (LoA: 1–10).

Übergeordnete Prinzipien der EULAR- und AWMF-Empfehlungen:

1. Die RA ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die neben einem großen gelenkdestruierenden Potenzial, auch Schmerzen, Behinderungen und große Kosten

verursacht. Die RA soll die bestmögliche Betreuung vorwiegend durch ausgebildete Rheumatologen erhalten, wobei Therapieentscheidungen nach gründlicher Beratung mit anderen Fachkollegen (Radiologen, Orthopäden, Physiotherapeuten u. a.) einvernehmlich mit den Patienten zu treffen sind.

2. Die Therapieentscheidungen basieren auf Krankheitsaktivität, Behandlungssicherheit, Progressionsgrad der radiologischen Gelenkzerstörung und Komorbiditäten. Eindeutig verlässliche Biomarker gibt es nicht, jedoch validierte Krankheitsaktivitätsscores: „composite activity scores“: DAS28, SDAI, CDAI.
3. Die Patienten müssen Zugang haben zu allen therapeutisch wirksamen DMARDs, die auf unterschiedlichen Wirkprinzipien beruhen. Man unterscheidet konventionelle synthetische csDMARDs, biologische bDMARDs und zielgerichtete („targeted“) synthetische tsDMARDs. Diese Medikamente müssen abhängig von der Krankheitsaktivität als Mono- oder Kombinationstherapie sukzessive während des ganzen Lebens eingenommen werden. In Schubsituationen können für kurze Zeit niedrig dosierte Glukokortikoide (bis 30 mg Prednison/Tag) eingesetzt werden, die innerhalb von acht Wochen wieder ausgeschlichen oder auf eine Dosis < 5 mg/Tag reduziert werden müssen.
4. Ziel der Behandlung („treat-to target“, T2T) ist immer eine steroidfreie Remission oder eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität, gemessen anhand validierter Krankheitsaktivitätsscores (DAS28, SDAI oder CDAI)
5. Bei Erreichen einer klinischen Remission/niedrigen Krankheitsaktivität ohne zusätzliche Glukokortikoide können DMARDs durch Dosisreduktion oder Intervallvergrößerung („spacing“) vorsichtig reduziert werden.

Praktisches Vorgehen nach den Empfehlungen der AWMF- und EULAR-Leitlinien:

Empfehlung 1:

Sobald die Diagnose einer RA gestellt ist, soll unverzüglich innerhalb von zwölf Wochen eine Therapie mit DMARDs begonnen werden (LoE 1a, SoR A, LoA 9,8).

Empfehlung 2:

Therapieziel für jeden Patienten ist das Erreichen einer anhaltenden Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität („treat-to-target“, T2T), gemessen anhand eines validierten Composite-Score (DAS28, SDAI oder CDAI), (LoE 1a, SoR A, LoA 9,7).

Empfehlung 3:

Kontrollen der Krankheitsaktivität sollten bei aktiver Erkrankung häufig (alle ein bis drei Monate) mit einem Composite-Score erfolgen. Wenn drei Monate nach Beginn der Therapie keine Verbesserung zu sehen ist oder wenn nach sechs Monaten das Ziel nicht erreicht wird, sollte die Therapie geändert werden (LoE 2b, SoR B, LoA 9,3).

Empfehlung 4:

Methotrexat (MTX) soll als erstes csDMARD eingesetzt werden, ein Vorteil für eine initiale Kombination mehrerer csDMARDs ist nicht sicher belegt (LoE 1a, SoR A, LoA 9,4).

Die s.c. Gabe ist günstiger als die orale (LoE 2); eine Folsäure-Supplementierung (5–10 mg/Woche 24 h nach MTX Gabe) reduziert gastrointestinale Nebenwirkungen, Lebertoxizität und Therapieabbrüche (LoE 1a).

Empfehlung 5:

Falls MTX nicht einsetzbar ist (z. B. wegen Kontraindikationen), soll eine Therapie mit Leflunomid (LEF) oder Sulfasalazin (SFA) begonnen werden (LoE 1a, SoR A, LoA 9,0).

Für Hydroxychloroquin (HCQ), Azathioprin und Cyclosporin A wurden keine Hemmung der radiologischen Progression nachgewiesen; sie stellen somit keine Alternative als csDMARD dar. Das früher häufig verwendete parenterale Gold ist wegen seiner Nebenwirkungen heute obsolet und nicht mehr verfügbar.

Empfehlung 6:

Glukokortikoide sollten bei initialer Therapie ergänzend zum csDMARD gegeben werden. Empfehlenswert ist eine Startdosis bis 30 mg Prednisolonäquivalent/Tag mit Reduktion auf eine niedrige Dosis („low-dose“ 5 mg/Tag) innerhalb von acht Wochen. Die Glukokortikoid-Therapie soll auf drei bis sechs Monate beschränkt werden (LoE 1a, SoR A, LoA 8,9).

Eine höhere Startdosis von 60 mg bringt keinen zusätzlichen Vorteil (Cobra-Studie: LoE 1b). Eine zusätzliche intraartikuläre Glukokortikoid-Gabe einzelner hochentzündlicher Gelenke kann auch für Langzeitergebnis sinnvoll sein (LoE 1b).

Empfehlung 7a:

Bei Verfehlen des Therapieziels mit der optimierten Starttherapie soll die Therapie eskaliert werden. Bei Fehlen ungünstiger Prognosefaktoren und moderater Krankheitsaktivität kann eine Kombination mehrerer csDMARDs eingesetzt werden (LoE 5, SoR D, LoA 8,4).

Empfehlung 7b:

Bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren soll die Kombination eines csDMARD (in der Regel MTX) mit einem bDMARD oder tsDMARD zum Einsatz kommen (LoE 1a, SoR A, LoA 9,3).

Empfehlung 8:

Jede bDMARD- und tsDMARD-Therapie soll, wenn möglich, mit MTX kombiniert werden. Bei Patienten, die ein csDMARD (z. B. MTX) als Komedikation nicht tolerieren, besteht die Möglichkeit, IL-6-Inhibitoren, Anti-CD20-Antikörper (Rituximab) oder das tsDMARD Baricitinib ohne Komedikation einzusetzen (LoE 1a, SoR A, LoA 8,9).

Empfehlung 9a:

Bei nicht ausreichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen. Ein nochmaliger Wechsel ohne Änderung des Wirkprinzips ist nicht sinnvoll (LoE 1b, SoR A, LoA 8,9).

Empfehlung 9b:

Wird die Therapie nach csDMARDs mit einem tsDMARD anstatt einem bDMARD begonnen, so sollte bei Nichtansprechen auf ein bDMARD gewechselt werden (LoE 5, SoR D).

Empfehlung 10:

Wenn ein Patient unter csDMARD- und bDMARD-Therapie in eine anhaltende Remission gelangt ist und diese auch nach Ausschleichen von Glukokortikoiden anhält, kann eine Deeskalation von bDMARD bzw. tsDMARD durch Dosisreduktion oder Intervallverlängerung versucht werden (LoE 1b, SoR A, LoA 9,2). Wurden bDMARD bzw. tsDMARD mit MTX (csDMARD) kombiniert, sollte MTX zuletzt reduziert werden (LoE 2, SoR B, LoA 9,0).

Zu Verfügung stehende krankheitsmodifizierende Antirheumatika, die im Rahmen der hier gestellten Frage zu berücksichtigen sind:

csDMARDs: Methotrexat (MTX), Leflunomid (LEF), Sulfasalazin (SFA).

bDMARDs:

1. **TNF-Inhibitoren:** Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab, Golimumab; Biosimilars zeigen die gleiche Wirkung wie die Originale, sparen u. U. Kosten.
2. **IL-6-Inhibitoren:** Sarilumab, Tocilizumab.
3. **T-Zell-Kostimulator:** Abatacept.
4. **Anti-CD20-Antikörper:** Rituximab.

tsDMARDs:

1. **JAK-Inhibitoren:** Baricitinib, Folgitinib, Tofacitinib, Upadacitinib.
2. **Phosphodiesterasehemmer:** Apremilast (bisher nur bei der Psoriasis-Arthritis zugelassen).

Der Einsatz der aufgeführten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ist anhand der zehn Empfehlungen eindeutig geregelt, vorausgesetzt die engmaschige Betreuung der RA-Patienten erfolgt nach den „Treat-to-target“(T2T)-Regeln und wird begleitet von regelmäßigen Messungen eines „composite activity scores“ (DAS28, SDAI, CDAI) und radiologischen Gelenkverlaufskontrollen (Empfehlungsgrad: SoR A).

Wird mit der optimierten Starttherapie (MTX, LEF oder SFA) plus niedrig dosiertem Glukokorticoide das angestrebte Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität nach sechs Monaten nicht erreicht, kann bei Fehlen ungünstiger Risikofaktoren und moderater Krankheitsaktivität eine Kombination mit zwei csDMARD versucht werden (Empfehlung 7a).

Diese Option hat allerdings einen niedrigen Empfehlungsgrad (LoE 5, SoR D, LoA 8,3), sodass in den allermeisten Entscheidungssituationen der betreuende Rheumatologe nach sechs Monaten für den erstmaligen Einsatz eines bDMARDs, vorzugsweise eines TNF-alpha-Inhibitors plus MTX votieren wird (Empfehlung 7b: LoE 1a, SoR A, LoA 9,3). Bei der Auswahl eines TNF-Inhibitors oder eines entsprechenden Biosimilars gibt es keine evidenzbasierten Präferenzen. In der klinischen Wirksamkeit besteht auch kein Unterschied zwischen bDMARDs und tsDMARDs. Grundsätzlich sollte jede bDMARD oder tsDMARD-Therapie mit MTX kombiniert werden, wobei als Komedikation 10 mg/Woche ausreichen anstatt 20 mg/Woche in der Monotherapie (LoE 1b) (Empfehlung 8). Wird MTX nicht toleriert, kann an diesem Entscheidungspunkt auf ein bDMARD mit anderem Wirkprinzip (z. B. IL6-Inhibitor Tocilizumab, Sarilumab) oder auf ein tsDMARD (Baricitinib) umgesetzt werden. Die Wirksamkeit von IL6-Inhibitoren und Baricitinib sind auch ohne MTX-Komedikation gleichwertig; im „Head-to-head“-Vergleich erwiesen sich beide Substanzen einer Adalimumab-Monotherapie überlegen (LoE 1b).

Bei nicht ausreichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderen Wirkprinzipien (z. B. Tocilizumab, Sarilumab, Rituximab + MTX, Abatacept + MTX) oder auf ein tsDMARD (JAK-Inhibitor) erfolgen. Ein nochmaliger Wechsel ohne Änderung des Wirkprinzips ist nicht sinnvoll (LoE 1b, SoR A, LoA 8,9; Empfehlung 9a). Hinsichtlich der antirheumatischen Wirksamkeit besteht Gleichwertigkeit zwischen den bDMARDs und den bis heute für die RA zugelassenen vier JAK-Inhibitoren (tsDMARDs). Dies trifft nicht zu für die Pharmakokinetik und die Nebenwirkungen. Die große Mehrzahl der bDMARDs sind monoklonale Antikörper mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. drei Wochen, bei den Rezeptorkonstrukten Etanercept und Abatacept liegt sie bei fünf bis zehn Tagen. Im Vergleich hierzu haben JAK-Inhibitoren eine sehr kurze Halbwertszeit von ca. einem Tag, was die Steuerung bei Nebenwirkungen günstig gestaltet. Für den am längsten zugelassenen JAK-Inhibitor Tofacitinib (Xeljanz®) wird nun allerdings in einem Rote-Hand-Brief gewarnt vor einem erhöhten Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren (5).

Literatur I

1. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al.: S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritis_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf (letzter Zugriff: 3. Mai 2021). AWMF-Register Nr. 060-004. Stand: April 2018.
2. Smolen JS; Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020; 79: 685-699.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Biologische DMARDs bei rheumatoider Arthritis. Dtsch Arztebl 2020; 117: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 3/2020.

4. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Zielgerichtete synthetische DMARDs– rheumatoide Arthritis. Dtsch Arztebl 2020; 117: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 5/2020.
5. Pfizer Pharma GmbH: Xeljanz® (Tofacitinib): Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. Rote-Hand-Brief vom 24. März 2021.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Jedes Arzneimittel sollte sorgsam anhand von Sicherheitsaspekten und den Komorbiditäten des Patienten ausgewählt werden. Für eine Empfehlung bestimmter Substanzen in individuellen Therapiesituationen fehlt bisher ausreichende Evidenz (1).

Literatur II

1. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al.: S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten:
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf
(letzter Zugriff: 3. Mai 2021). AWMF-Register Nr. 060-004. Stand: April 2018.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2021-B-097

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? ...

Behandlungsstandard:

Der Behandlungsstandard für o.g. Patientengruppe ist in der S2e-Leitlinie zur Behandlung der RA mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMARD) von 2018 im Detail niedergelegt (1). Pat. mit RA mit ungenügendem Ansprechen auf DMARD sind in Phase II-III des Therapiealgorithmus der Leitlinie beschrieben. Diese beginnt mit der Evaluation des Therapieansprechens auf das erste DMARD (in der Regel Methotrexat = MTX) nach 12 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt sollte eine Verbesserung der Erkrankung eingetreten sein. Diese ist definiert als eine Verbesserung des Composite Score, also in der Regel des Aktivitätsparameters DAS28 (disease activity score 28 Gelenke) um mindestens 50%. Die nächste Evaluation erfolgt planmäßig in Woche 24. Zu diesem Zeitpunkt sollte dann das Therapieziel der Remission oder, wenn dies nicht möglich ist, zumindest niedrige Krankheitsaktivität erreicht sein. Bezüglich der Definition dieser Kriterien verweisen wir auf das Glossar der Leitlinie (1). Wenn zu Woche 12 kein Ansprechen bzw. zu Woche 24 das Therapieziel nicht erreicht ist, soll eine Eskalation der DMARD- Therapie erfolgen (Phase II). Dies bedeutet entweder die Umstellung auf ein biologisches (b)DMARD bzw. ein targeted-synthetisches (ts)DMARD, also ein JAK-Inhibitor, oder aber eine zweite DMARD-Strategie mit konventionellen-synthetischen (cs)DMARD. Die Wahl zwischen den beiden Strategien wird von dem Vorhandensein prognostisch ungünstiger Faktoren für den Krankheitsverlauf abhängig gemacht, welche weiter unten beschrieben werden.

Als bDMARD stehen TNF-alpha-Hemmer (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab), Interleukin (IL)-6-Hemmer (Tocilizumab und Sarilumab) und der T-Lymphozyten-Co-Stimulationshemmer Abatacept als zugelassene Optionen zur Verfügung. Der ebenfalls in dieser Indikation zugelassene IL-1-Hemmer Kineret spielt wegen relativ geringerer Wirkung in dieser Indikation keine Rolle mehr. Ein Teil der bDMARD sind inzwischen als Biosimilars zu verordnen.

Die Biosimilars werden gegenüber dem Originator als gleichwertig angesehen. Als tsDMARD sind die 4 JAK-Inhibitoren Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib in dieser Indikation zugelassen. In der Leitlinie wird empfohlen, dass die b und tsDMARD wenn möglich in Kombination mit MTX gegeben werden; einige sind auch nur in der Kombination zugelassen. Die Vorteile der Kombinationstherapie mit MTX für die IL-6 Hemmer, wie auch den JAK-Inhibitor Baricitinib waren jedoch auch in der Leitlinie bereits als nur gering eingeschätzt worden (1). Für die seit Publikation der Leitlinie neu zugelassenen Substanzen Upadacitinib und Filgotinib fehlt die Evidenz für einen Nutzen der Kombination mit MTX ganz.

Eine zweite csDMARD-Therapie bedeutet in der Regel die Ergänzung der Therapie mit MTX um eine in Studien bewährte Kombination zusätzlicher csDMARD, also meist die Triple-Therapie von MTX, Sulfasalazin (SSZ) und Hydroxychloroquin (HCQ) oder aber die Kombination von MTX mit Leflunomid. Insbesondere wenn Unverträglichkeiten gegen MTX aufgetreten sind, kann das aber auch den Wechsel von MTX auf ein anderes csDMARD bedeuten. Nach der Umstellung der DMARD-Therapie erfolgt wieder eine Evaluation des Ansprechens nach 12 Wochen und der Erreichung des Therapieziels nach 24 Wochen nach o.g. Kriterien. Wenn dies nicht erfüllt ist, erfolgt eine erneute Umstellung der Therapie entweder als Wechsel zwischen zwei bDMARD (entweder ein zweites bDMARD des gleichen Wirkprinzips oder aber ein Wechsel auf ein anderes), Umstellung von bDMARD auf tsDMARD oder aber von einem tsDMARD auf ein bDMARD. Bei den bDMARD kommt in dieser Indikation nach einer TNF-alpha-Hemmer-Therapie auch noch der B-Lymphozytendepletor Rituximab als mögliche Therapieoption hinzu. Die Wechsel werden solange fortgeführt bis das Therapieziel erreicht ist.

Glukokortikoide werden leitliniengemäß in der initialen Therapiephase niedrig-dosiert hinzugegeben, sollen aber in der Dosis reduziert und wenn möglich nach 3-6 Monaten komplett ausgeschlichen werden.

Versorgungspraxis in Deutschland

Aktuelle Untersuchungen zur Adhärenz der deutschen Rheumatologen an den Therapiealgorithmus der aktuellen S2e-Leitlinie gibt es nicht. In den Analysen der Kerndokumentation der deutschen kooperativen Rheumazentren von 2018 hatten 58% der Patienten MTX, 27% ein bDMARD und 4% ein tsDMARD erhalten (2). Als Hinweis darauf, dass andere csDMARD als MTX im Sinne einer zweiten csDMARD-Strategie (siehe oben) eher selten benutzt werden, kann man werten, dass Leflunomid nur bei 9% und Sulfasalazin nur bei 5% gegeben wurden. Glukokortikoide bekommen 38% der Patienten.

In der konsequenten zeitlichen Umsetzung der Leitlinie dürfte es noch Defizite geben: Die Kerndokumentation weist aus, dass nur 4 % der RA-Patienten ein bDMARD/tsDMARD im ersten Krankheitsjahr erhalten, dieser Anteil ist seit 10 Jahren unverändert. In der Zwischenzeit dürfte der Anteil der tsDMARD deutlich gestiegen sein. Eine neuere Analyse von Krankenkassendaten zeigt, dass in Deutschland in der Gruppe der Patienten mit inadäquatem Ansprechen oder Unverträglichkeit von einem oder mehreren csDMARD zu 44% TNF-Inhibitoren und zu 24% JAK-Inhibitoren gegeben werden (3). Bei inadäquatem Ansprechen von bDMARD werden in einem nächsten Schritt zu 76% JAK-Inhibitoren verordnet. Monotherapien ohne MTX sind insbesondere für die tsDMARD weit verbreitet. In internationalen Registern liegt der Prozentsatz

bei 60% (4), was auch der Situation in Deutschland entsprechen dürfte. Biosimilars der bDMARD sind in Deutschland breit akzeptiert und Originalpräparate von Substanzen, zu denen Biosimilars existieren, werden nur noch in Ausnahmefällen oder bei bestehenden Rabattverträgen verordnet.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Wie oben beschrieben wird in Phase II des Therapiealgorithmus (1) die Entscheidung über den Einsatz einer zweiten csDMARD-Strategie oder aber einem b oder tsDMARD je nach dem Vorliegen von Prädiktoren für eine schlechtere Prognose der RA erfolgen. Diese sind...

1. Nach einer csDMARD-Therapie weiterbestehende, moderate oder hohe Krankheitsaktivität gemäß akzeptierter Indizes
2. Hohe Akute-Phase-Reaktion (z.B. C-reaktives Protein oder BSG)
3. Hohe Anzahl geschwollener Gelenke
4. Nachweis von Rheumafaktor und/oder Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (CCP)
5. Initial hoher DAS28-Score
6. Nachweis von frühen Erosionen
7. Versagen von 2 oder mehreren csDMARDs

Des Weiteren sind die oben Kriterien des Ansprechens nach jeweils 12 Wochen und des Erreichens des Therapiezieles Remission oder zumindest niedrige Krankheitsaktivität nach jeweils 24 Wochen wesentliches Kriterium für die Therapieentscheidung.

Alter und Komorbiditäten der Patienten werden individuell bei der Auswahl der Substanzen berücksichtigt. Prinzipiell gilt, dass die Regeln des Therapiealgorithmus und die Therapieziele auch für alte und komorbide Patienten gelten. Methoden der Bildgebung wie Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) haben sich, anders als bei der Diagnosestellung, für die Therapieentscheidung im Verlauf in klinischen Studien als nicht hilfreich herausgestellt. Die radiologische Progression destruierender Gelenkveränderungen im Verlauf als Kriterium für eine Therapieentscheidung mit DMARDs ist in der aktuellen Leitlinie nicht mehr vorgesehen. Durch frühe und konsequente leitliniengerechte Therapie wird dies mit wenigen Ausnahmen verhindert.

Referenzen:

1. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, Alten R, Behrens F, Baerwald C, Braun J, Burkhardt H, Burmester G, Detert J, Gaubitz M, Gause A, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Kuipers J, Lorenz HM, Müller-Ladner U, Nothacker M, Nüsslein H, Rubbert-Roth A, Schneider M, Schulze-Koops H, Seitz S, Sitter H, Specker C, Tony HP,

Wassenberg S, Wollenhaupt J, Krüger K. S2e-Leitlinie: Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol. 2018; 77(Suppl 2): 35-53

2. https://www.drfz.de/wp-content/uploads/Ergebnisse_Kerndokumentation_2018.pdf
3. Fiehn C, Zinke S, Meise D et al. Real world treatment persistence among rheumatoid arthritis (RA) patients initiating disease modifying anti rheumatic drugs (DMARDs) in Germany – a claims data analysis. Abstrakt (eingereicht) DGRh-Kongress 2021
4. K. Lauper, D. Mongin, S. A. Bergstra et al. Comparative effectiveness of JAK-Inhibitors, TNF-Inhibitors, abatacept and IL-6-inhibitors in an international collaboration of registers of rheumatoid patients (The “JAK-POT” Study). Abstrakt OP0231 EULAR-Kongress 2020