

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ®)

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

Modul 1

**Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier**

Stand: 13.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit pJIA/ jPsA ab einem Alter von 2 Jahren ..	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tofacitinib
Handelsname:	XELJANZ®
ATC-Code:	L04AA29 (selektive Immunsuppressiva)
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	34248 (Tofacitinibcitrat)
Pharmazentralnummer (PZN)	07211533 (5 mg Filmtabletten, 56 Stück, N2) 13577882 (5 mg Filmtabletten, 182 Stück, N3) 14155692 (10 mg Filmtabletten, 56 Stück, N2)^a 14155700 (10 mg Filmtabletten, 112 Stück)^a 14155717 (10 mg Filmtabletten, 182 Stück, N3)^a 14275309 (11 mg Retardtabletten, 28 Stück, N2)^a 14275290 (11 mg Retardtabletten, 91 Stück, N3)^a 17203339 (1 mg/ml Lösung zum Einnehmen, Packungsgröße: 250 ml)^b
ICD-10-GM-Code	M08.0 Juvenile chronische Polyarthritits, adulter Typ M08.3 Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form L40.5 Psoriasis-Arthropathie (M07.0-M07.3*) (M09.0-*)
Alpha-ID	I6564; I89476; I89477; I128130; I87144; I80145; I80146; I126529; I119937; I89478; I90566; I68675; I68651; I82809; I28554; I68671; I90474; I28553; I28552; I28555; I28551; I99658; I120328; I120327

a: Die Darreichungsformen als 10-mg-Filmtabletten und als Retardtabletten sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

b: Die Lösung zum Einnehmen wird voraussichtlich im Jahr 2022 in Deutschland in Verkehr gebracht.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p>Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.“</p>	18. August 2021	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>disease-modifying antirheumatic drug</i>); MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).“	22. März 2017
„Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheits-modifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).“	25. Juni 2018
„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).“	26. Juli 2018
CU: Colitis ulcerosa; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>disease-modifying anti-rheumatic drug</i>); MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; RA: rheumatoide Arthritis	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA ^c (Teilpopulation 1)	Ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit
	bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA ^d (Teilpopulation 2)	Ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.
c: Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler Psoriasis-Arthritis (PsA), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben
d: Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) oder juveniler Psoriasis-Arthritis (PsA), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben
bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (*biological disease-modifying antirheumatic drug*); DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (*disease-modifying antirheumatic drug*); jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; PsA: Psoriasis-Arthritis; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-174) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) u. a. zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 27.08.2020 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 05.10.2020 übermittelt. Der G-BA hat im Rahmen dieser Beratung basierend auf dem damaligen Wortlaut des Anwendungsgebietes „Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter“ die folgenden 3 Teilpopulationen unterschieden:

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da seither das Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation bezüglich der Vorbehandlung auf MTX- oder bDMARD-erfahrene Patienten eingeschränkt wurde, ist die Teilpopulation der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit NSAR angesprochen haben, nicht mehr Teil des Anwendungsgebiets und entfällt somit. Es wird davon ausgegangen, dass die zVT-Festsetzung des G-BA für die verbleibenden 2 Teilpopulationen auf das Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation übertragbar ist.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tofacitinib für die Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis und juvenilen Psoriasis-Arthritis (pJIA/ jPsA) bei Kindern und Jugendlichen wurde in der multinationalen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III A3921104 untersucht. Sie wurde im „Randomized Withdrawal“-Design durchgeführt: Vor der Randomisierung wurden alle Patienten mit dem Prüfpräparat Tofacitinib behandelt („open-label lead-in“), Patienten mit Ansprechen nach 18 Wochen wurden anschließend randomisiert und für 26 Wochen entweder mit Tofacitinib oder Placebo behandelt. Das „Randomized Withdrawal“-Design ist der etablierte Standard in der Indikation, auch aufgrund der hohen Vulnerabilität der pädiatrischen Population. Durch das „Randomized Withdrawal“-Design und den Vergleich mit Placebo kann in dieser vulnerablen Gruppe mit einer relativ geringen Anzahl von Studienteilnehmern ausreichende Power für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit generiert werden. Dadurch, dass nur Patienten mit klinischem Ansprechen randomisiert werden, wird die erforderliche Fallzahl für den doppelblinden Teil der klinischen Prüfung und insbesondere die Anzahl der mit Placebo behandelten Patienten weiter verringert und die Dauer einer möglichen Placebo-Behandlung möglichst kurz gehalten. Das „Randomized Withdrawal“-Design spiegelt zudem den klinischen Alltag wider, da zunächst auf klinisches Ansprechen geprüft und andernfalls die Behandlung innerhalb der klinischen Prüfung frühzeitig beendet und die Therapie umgestellt wird, um Nachteile für den weiteren Krankheitsverlauf und die Langzeitprognose zu vermeiden. Alle Patienten werden initial mit der aktiven Substanz behandelt, sodass Kindern, die zu Studienbeginn eine hohe Krankheitslast aufweisen, eine wirksame Therapie nicht vorenthalten wird.

Das „Randomized Withdrawal“-Design wird gemäß der erfolgreichen Zulassung von Tofacitinib von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als adäquat betrachtet, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren. Da der Kontrollarm die zVT nicht abbildet, liegt jedoch keine direkt vergleichende klinische Prüfung gegenüber der zVT vor. Zudem steht das Design einem indirekten Vergleich entgegen, da keine Studien identifiziert werden konnten, die im „open-label lead-in Part“ nur mit Tofacitinib behandelt wurden. Somit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

liegt keine Evidenz vor, um einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zVT abzuleiten. Dennoch ist aus Sicht von Pfizer eine Einordnung der Ergebnisse im Kontext des bestehenden therapeutischen Bedarfs möglich.

Die Ergebnisse der klinischen Prüfung A3921104 zeigen, dass Symptome der pJIA/ jPsA mit Tofacitinib wirksam behandelt und ein Ansprechen rasch erreicht werden kann. Dass die Wirksamkeit auch unter Langzeittherapie erhalten bleibt, wurde in einer Interimsanalyse der laufenden *Open-Label-Extension-Studie* (A3921145) zu Tofacitinib für einen Zeitraum von bis zu 1,5 Jahren demonstriert. Die Wirksamkeit besteht konsistent innerhalb verschiedener Altersgruppen und verschiedener Subtypen der pJIA/ jPsA. Im Gegensatz zu biologischen Therapien ist bei Tofacitinib zu erwarten, dass es als synthetisches „*small molecule*“ keine Immunogenität und somit keinen sekundären Wirkverlust verursacht.

Gleichzeitig erwies sich Tofacitinib sowohl in der klinischen Prüfung der Phase III als auch in der *Open-Label-Extension-Studie* bei Patienten mit pJIA/ jPsA als sicher und gut verträglich. Langzeitdaten zur Sicherheit liegen für eine Nachbeobachtungsdauer von bis zu 5,5 Jahren vor. Die mit der Behandlung mit Tofacitinib verbundenen Risiken waren gut handhabbar und sind in der Fachinformation sowie im Risikomanagementplan adäquat adressiert. Es ergaben sich im JIA-Studienprogramm bei Kindern bisher keine neuen Sicherheitsbedenken gegenüber der bereits zugelassenen Indikation rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen.

Insgesamt zeigt sich die Bedeutung von Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere anhand des rasch eintretenden Ansprechens, der Vermeidung von Krankheitsschüben, der Verbesserung der körperlichen Funktion und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil und ohne sekundären Wirkverlust sowie anhand des einfachen Verabreichungswegs als orale Therapie und des breiten Therapiespektrums.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	pJIA/ jPsA – Zielpopulation <i>Teilpopulation 1</i> (bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA):	nein
	<i>Teilpopulation 2</i> (bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA):	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying anti-rheumatic drug</i>); jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis		

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

Es konnte weder für Teilpopulation 1 noch für Teilpopulation 2 geeignete Evidenz für einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib mit der jeweiligen zVT identifiziert werden. Somit liegt keine Evidenz vor, die nach den Anforderungen der Nutzenbewertung geeignet ist, einen Zusatznutzen gegenüber der zVT abzuleiten. Daher kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für Tofacitinib formal **kein Zusatznutzen belegt** werden.

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

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

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

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste rheumatologische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen und umfasst mehrere Subtypen von Arthritiden, die vor dem vollendeten 16. Lebensjahr auftreten und eine Dauer von mindestens 6 Wochen sowie eine unklare Ätiologie aufweisen. Die Erkrankung äußert sich in erster Linie durch muskuloskelettale Beschwerden aufgrund chronischer Gelenkentzündung. Das Ausmaß kann bis zu irreparablen Schäden der Gelenke, Organschädigungen und Wachstumsstörungen reichen. Die einzelnen Subtypen der JIA haben unterschiedliche klinische Profile, Krankheitsverläufe und Behandlungsergebnisse. Das Behandlungsziel ist die rasche Symptom- und Entzündungskontrolle oder die klinisch inaktive Erkrankung, um Folgeschäden und Begleiterkrankungen zu verhindern. Das Ermöglichen einer normalen Alltagsfunktion und einer altersgerechten Entwicklung mit möglichst optimaler Lebensqualität gehört ebenfalls zu den Behandlungszielen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung benötigen die Patienten eine langfristige Behandlung.

Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes sind Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver pJIA (RF+ oder RF- Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) oder jPsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. Es werden zwei Teilpopulationen unterschieden: bDMARD-naive (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten (Teilpopulation 2).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Aussichten auf einen Behandlungserfolg bei pJIA/ jPsA sind trotz der bisher verfügbaren Therapien, NSAR, MTX und bDMARDs, noch unbefriedigend. Eine notwendige Langzeittherapie ist bisher oftmals durch auftretende Kontraindikationen, Wechselwirkungen, Wirksamkeitsverlust und Nebenwirkungen nicht möglich. Insbesondere bei polyartikulärem Verlauf kommen bDMARDs frühzeitig zum Einsatz und müssen im Krankheitsverlauf häufig wegen unzureichenden Ansprechens oder Unverträglichkeit gewechselt werden. Es besteht folglich weiterhin ein Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Therapien. Durch seinen von den verfügbaren DMARDs abweichenden Wirkmechanismus erweitert der Januskinase-Inhibitor Tofacitinib die Therapieoptionen.

Eine weitere Herausforderung bei der Behandlung der chronischen Erkrankung pJIA/ jPsA ist die Adhärenz bei längerer Therapie. Diese kann durch die Wahl des Verabreichungsweges positiv beeinflusst werden. Während die im Anwendungsgebiet zugelassenen bDMARDs subkutan oder intravenös verabreicht werden, wird Tofacitinib oral eingenommen. Insbesondere für Kinder stellt die orale Verabreichung die präferierte Darreichungsform dar, da bei ihnen die Schmerztoleranz weniger stark und die Angst vor Nadeln und Injektionen besonders ausgeprägt ist. Auch für die Eltern ist die Durchführung der Injektion belastend. Daher wird ein einfacherer und weniger schmerzhafter Verabreichungsweg von den Patienten bevorzugt und ist ausschlaggebend für eine gute Therapieadhärenz.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	pJIA/ jPsA – Zielpopulation <i>Teilpopulation 1</i> (bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA): <i>Teilpopulation 2</i> (bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA):	pJIA: 1.364; jPsA: 181 pJIA: 985; jPsA: 131 pJIA: 379; jPsA: 50
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying anti-rheumatic drug</i>); jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	pJIA/ jPsA – Zielpopulation	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) oder juveniler Psoriasis-Arthritis (PsA), die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben.	Nicht zutreffend	pJIA: 1.364 jPsA: 181
	Teilpopulation 1	bDMARD-naive Patienten mit pJIA/ jPsA	Zusatznutzen nicht belegt	pJIA: 985 jPsA: 131
	Teilpopulation 2	bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA	Zusatznutzen nicht belegt	pJIA: 379 jPsA: 50
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>); jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; RF-: Rheumafaktor-negativ; RF+: Rheumafaktor-positiv</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	pJIA/ jPsA – Zielpopulation	Tofacitinib AK: 6.920,40 – 10.813,13 ZK: 213,74 Summe: 7.134,14 – 11.026,87
		Tofacitinib + Methotrexat AK: 6.962,10 – 11.005,66 ZK: 244,34 Summe: 7.206,44 – 11.250,00
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AK: Arzneimittelkosten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; ZK: Zusatzkosten		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	pJIA/ jPsA – Zielpopulation	Abatacept	bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Abatacept AK: 7.846,00 – 18.930,06 ZK: 134,54 Summe: 7.980,54 – 19.064,60
			bDMARD-erfahrene Patienten mit pJIA/ jPsA (Teilpopulation 2)	Abatacept + MTX AK: 7.887,70 – 19.122,59 ZK: 165,14 Summe: 8.052,84 – 19.287,73
		Adalimumab	pJIA/ jPsA – Zielpopulation	Adalimumab AK: 6.280,18 – 11.434,37 ZK: 213,74 Summe: 6.493,92 – 11.648,11
			pJIA/ jPsA – Zielpopulation	Adalimumab + MTX AK: 6.321,88 – 11.626,90 ZK: 244,34 Summe: 6.566,22 – 11.871,24
		Etanercept	pJIA/ jPsA – Zielpopulation	Etanercept AK: 5.063,50 – 11.412,46 ZK: 201,74 Summe: 5.265,24 – 11.614,20
			pJIA/ jPsA – Zielpopulation	Etanercept + MTX AK: 5.105,20 – 11.604,99 ZK: 232,34 Summe: 5.337,54 – 11.837,33
		Golimumab	pJIA/ jPsA – Zielpopulation	Golimumab + MTX AK: 9.680,75 – 21.038,35 ZK: 244,34 Summe: 9.925,09 – 21.282,69
		Tocilizumab	pJIA/ jPsA – Zielpopulation	Tocilizumab AK: 6.254,76 – 11.293,88 ZK: 1.019,85 oder keine ^b Summe: 7.274,61 – 11.293,88
			pJIA/ jPsA – Zielpopulation	Tocilizumab + MTX AK: 6.296,46 – 11.486,41 ZK: 1.050,45 oder 30,60 ^{b,c} Summe: 7.346,91 – 11.517,01

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei der Verabreichung von Tocilizumab als intravenöse Infusion als wirtschaftlichste Darreichungsform, bei der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 96,85 € pro Patient pro Jahr und Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) von 923,00 € pro Patient pro Jahr anfallen. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei der Verabreichung von Tocilizumab als subkutane Injektion als wirtschaftlichste Darreichungsform, bei der keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen oder sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) anfallen.</p> <p>c: Für MTX fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 30,60 € pro Patient pro Jahr an.</p> <p>AK: Arzneimittelkosten; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; ZK: Zusatzkosten</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Dosierung

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

Die empfohlene Dosis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren basiert auf den folgenden Gewichtskategorien (Tabelle 1-12).

Tabelle 1-12: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit pJIA/ jPsA ab einem Alter von 2 Jahren

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

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

Dosisanpassung

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich.

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit Tofacitinib zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Bei dosisbezogenen anomalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den Tabellen 3-5 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in den Tabellen 2-4 der Fachinformation der 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer absoluten Lymphozytenzahl (*absolute lymphocyte count*, ALC) unter 750 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Weitere Empfehlungen finden sich in Tabelle 3 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 2 der Fachinformation der 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer absoluten Neutrophilenzahl ANC unter 1.200 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Weitere Empfehlungen finden sich in Tabelle 4 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 3 der Fachinformation der 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hämoglobinwert unter 10 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Weitere Empfehlungen finden sich in Tabelle 5 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 4 der Fachinformation der 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

Wechselwirkungen

Die tägliche Tofacitinib-Gesamtdosis sollte bei Patienten, die 5 mg Filmtabletten oder eine äquivalente Dosis basierend auf dem Körpergewicht zweimal täglich und starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (z. B. Ketoconazol) oder gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol), auf 5 mg Filmtabletten einmal täglich oder eine äquivalente Dosis basierend auf dem Körpergewicht einmal täglich verringert werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Empfehlungen finden sich in Tabelle 6 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 5 der Fachinformation der 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Empfehlungen finden sich in Tabelle 7 der Fachinformation der 5 mg Filmtabletten bzw. in Tabelle 6 der Fachinformation der 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

Kinder (unter einem Alter von 2 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern unter einem Alter von 2 Jahren mit polyartikulärer JIA und juveniler PsA sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken haben, können Tofacitinib 5 mg Tabletten zerkleinert mit Wasser einnehmen.

Tofacitinib Lösung zum Einnehmen sollte unter Verwendung des Einpress-Flaschenadapters und der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, die der Packung beiliegen, angewendet werden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen finden sich in der Fachinformation.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem EU-Mitgliedsstaat, in dem XELJANZ vermarktet wird, allen Ärzten und Patienten bzw. deren Betreuern, die XELJANZ voraussichtlich verordnen oder anwenden werden, das folgende Schulungsmaterial verfügbar gemacht wird:

- Schulungsmaterial für Ärzte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Informationsmaterial für Patienten

Das hauptsächliche Ziel des Programms ist es, das Bewusstsein über die Risiken des Arzneimittels zu schärfen, insbesondere in Bezug auf schwere Infektionen, venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien), Herpes zoster, Tuberkulose und andere opportunistische Infektionen, Malignität, gastrointestinale Perforationen, interstitielle Lungenkrankheit und Laborwertveränderungen.

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