



IQWiG-Berichte – Nr. 1256

**Tofacitinib
(polyartikuläre juvenile
idiopathische Arthritis und
juvenile Psoriasis-Arthritis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-121
Version: 1.0
Stand: 13.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tofacitinib (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und juvenile Psoriasis-Arthritis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.09.2021

Interne Auftragsnummer

A21-121

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Detert, Jacqueline

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna-Katharina Barnert
- Kirsten Janke
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Annette Pusch-Klein
- Sonja Schiller
- Anke Schulz
- Carolin Weigel

Schlagwörter

Tofacitinib, Arthritis - Juvenile Rheumatoide, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords

Tofacitinib, Arthritis - Juvenile, Child, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	9
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	11
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	11
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	12
3.1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	18
3.2.1 Behandlungsdauer	20
3.2.2 Verbrauch	20
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	21
3.2.6 Versorgungsanteile	22
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	23
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	23
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	25
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
5	Literatur	33
Anhang A	Suchstrategien.....	35
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib	4
Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib	7
Tabelle 5: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 6: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	25
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	12
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
bDMARD	biologisches DMARD
DDD	definierte Tagesdosis
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
jPsA	juvenile Psoriasis-Arthritis
KOF	Körperoberfläche
MTX	Methotrexat
pJIA	polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RF+	Rheumafaktor-positiv
RF–	Rheumafaktor-negativ
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumornekrosefaktor

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.09.2021 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.09.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) und juveniler Psoriasis-Arthritis (jPsA) ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen haben. Die pJIA umfasst dabei die Rheumafaktor-positive (RF+) oder -negative (RF-) Polyarthrititis sowie die erweiterte Oligoarthrititis. 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben ^b	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
2	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen ^b	ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie
3	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit (aktiver) jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit DMARDs angesprochen haben ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und / oder Glukokortikoiden nicht (mehr) infrage kommen. Im Rahmen einer Schubtherapie sollte der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und / oder intraartikulär) möglich sein.
c. Der TNF α -Antagonist Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben oder eine MTX-Behandlung nicht vertragen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angesehen.

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

Abweichend vom G-BA bearbeitet der pU im Dossier nur 2 Fragestellungen. Die Aufteilung der Fragestellungen 1 und 2 sowie die jeweilige Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht dabei für Patientinnen und Patienten mit pJIA derjenigen des G-BA. Allerdings fasst der pU unter diese Fragestellungen neben Patientinnen und Patienten mit pJIA jeweils auch solche mit jPsA und betrachtet diese Patientengruppe nicht in einer eigenen Fragestellung. Durch dieses Vorgehen folgt der pU zwar der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patientinnen und Patienten mit pJIA, weicht aber für Patientinnen und Patienten mit jPsA von der Festlegung des G-BA ab und benennt die zweckmäßige Vergleichstherapie analog zu derjenigen für Patientinnen und Patienten mit pJIA. Abweichend vom Vorgehen des pU erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung auch für Patientinnen und Patienten mit jPsA gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU legt darüber hinaus auch keinerlei Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver pJIA und jPsA ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARDs unzureichend angesprochen haben, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben ^b	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	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen ^b	ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vorthherapie	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit (aktiver) jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit DMARDs angesprochen haben ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und / oder Glukokortikoiden nicht (mehr) infrage kommen. Im Rahmen einer Schubtherapie sollte der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und / oder intraartikulär) möglich sein. c. Der TNFα-Antagonist Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben oder eine MTX-Behandlung nicht vertragen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angesehen. bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) und juveniler Psoriasis-Arthritis (jPsA) ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen haben. Die pJIA umfasst dabei die Rheumafaktor-positive (RF+) oder –negative (RF–) Polyarthritis sowie die erweiterte Oligoarthritis. 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben ^b	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
2	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen ^b	ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie
3	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit (aktiver) jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit DMARDs angesprochen haben ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und / oder Glukokortikoiden nicht (mehr) infrage kommen. Im Rahmen einer Schubtherapie sollte der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und / oder intraartikulär) möglich sein.
c. Der TNF α -Antagonist Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben oder eine MTX-Behandlung nicht vertragen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angesehen.

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

Abweichend vom G-BA bearbeitet der pU im Dossier nur 2 Fragestellungen. Die Aufteilung der Fragestellungen 1 und 2 sowie die jeweilige Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht dabei für Patientinnen und Patienten mit pJIA derjenigen des

G-BA. Allerdings fasst der pU unter diese Fragestellungen neben Patientinnen und Patienten mit pJIA jeweils auch solche mit jPsA und betrachtet diese Patientengruppe nicht in einer eigenen Fragestellung. Durch dieses Vorgehen folgt der pU zwar der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patientinnen und Patienten mit pJIA, weicht aber für Patientinnen und Patienten mit jPsA von der Festlegung des G-BA ab und benennt die zweckmäßige Vergleichstherapie analog zu derjenigen für Patientinnen und Patienten mit pJIA.

Abweichend vom Vorgehen des pU erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung auch für Patientinnen und Patienten mit jPsA gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz, da der pU keine geeigneten Daten vorlegt (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3).

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tofacitinib (Stand zum 25.07.2021)
- bibliografische Recherche zu Tofacitinib (letzte Suche am 02.08.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tofacitinib (letzte Suche am 02.08.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tofacitinib (letzte Suche am 02.08.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.08.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.08.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.08.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (letzte Suche am 30.09.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für keine der 3 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung eine relevante RCT für die Bewertung des

Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser ebenfalls keine relevante RCT identifiziert, allerdings Patientinnen und Patienten mit jPsA nicht in einer separaten Fragestellung betrachtet, und somit eine von der Festlegung des G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe festlegt (siehe Abschnitt 2.2). Dieses Vorgehen bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit jPsA identifiziert wurde.

Der pU gibt darüber hinaus an, nach RCTs für einen indirekten Vergleich zwischen Tofacitinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht zu haben. Aus dieser Recherche identifiziert der pU nach eigenen Angaben jedoch keine geeigneten Studien. Aus diesem Grund verzichtet der pU auf eine Darstellung eines indirekten Vergleichs im Dossier. In Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 A des Dossiers verweist der pU auf Ergebnisse aus der placebokontrollierten Zulassungsstudie A3921104 [3]. Diese Ergebnisse zieht er folgerichtig aber nicht zur Ableitung seines Zusatznutzens heran. Einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht der pU insgesamt als nicht belegt an.

Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Bei der Studie A3921104 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Tofacitinib mit Placebo nach Ansprechen auf eine 18-wöchige Therapie mit Tofacitinib. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit aktiver RF+-Polyarthrit, RF---Polyarthrit, erweiterter Oligoarthrit, systemischer JIA ohne aktive systemische Erkrankung, jPsA oder enthesitisassoziierter Arthritis. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie für keine der 3 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung umgesetzt. Die Studie ist damit übereinstimmend mit der Einschätzung des pU nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver pJIA und jPsA ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARDs unzureichend angesprochen haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben ^b	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	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen ^b	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	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit (aktiver) jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit DMARDs angesprochen haben ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und / oder Glukokortikoiden nicht (mehr) infrage kommen. Im Rahmen einer Schubtherapie sollte der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und / oder intraartikulär) möglich sein.
c. Der TNF α -Antagonist Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben oder eine MTX-Behandlung nicht vertragen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angesehen.
bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der aktiven pJIA und der jPsA nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Tofacitinib [4]. Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven pJIA (RF+- oder RF--Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthritis) und der jPsA bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit MTX angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation 3 Fragestellungen:

- Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben (Fragestellung 1)
- Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen (Fragestellung 2)
- Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 2 Jahren mit (aktiver) juveniler Psoriasis-Arthritis, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit DMARDs angesprochen haben (Fragestellung 3).

Es wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit nicht steroidalen Antirheumatika und / oder Glukokortikoiden nicht (mehr) infrage kommen. Im Rahmen einer Schubtherapie sollte der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und / oder intraartikulär) möglich sein.

Der pU fasst die pJIA und die jPsA im Folgenden zusammen und unterscheidet auf Grundlage der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie 2 Teilpopulationen:

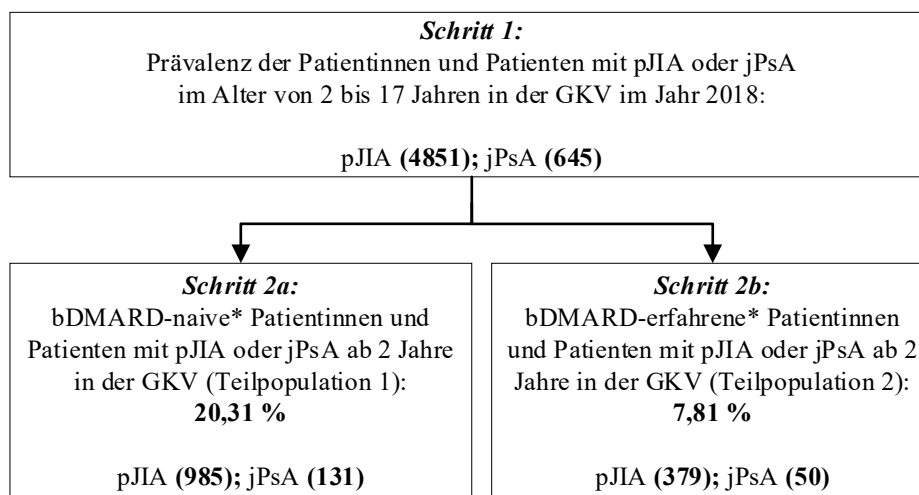
- bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit pJIA / jPsA (Teilpopulation 1) und
- bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten mit pJIA / jPsA (Teilpopulation 2).

Somit weicht der pU von der Aufteilung in 3 Fragestellungen ab. Die Teilpopulationen 1 und 2 entsprechen den Patientinnen und Patienten in den Fragestellungen 1 und 2, umfassen allerdings zusätzlich Patientinnen und Patienten mit jPsA, die der Fragestellung 3 zugeordnet werden.

Laut Leitlinie [5] beginnt die JIA vor dem 16. Lebensjahr. Daher weist der pU darauf hin, dass das vorliegende Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche mit einer Diagnose pJIA oder jPsA vor dem vollendeten 16. Lebensjahr umfasst.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 2 Schritte her. In Abbildung 1 wird das Vorgehen des pU zusammengefasst und nachfolgend beschrieben.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

* Der pU operationalisiert bDMARD-naive Patientinnen und Patienten über den Wechsel von einem klassischen DMARD auf ein bDMARD und bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten operationalisiert er über einen Wechsel auf mindestens ein anderes bDMARD.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis

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

Datengrundlage der GKV-Routinedatenanalyse

Datengrundlage für die Ermittlung der in der Folge beschriebenen Patientenzahlen ist eine GKV-Routinedatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Die Forschungsdatenbank setzt sich laut pU aus longitudinalen Abrechnungsdaten von über 60 gesetzlichen Krankenkassen und ca. 8 Millionen gesetzlich Versicherten zusammen. Herangezogen wurde eine nach Angaben des pU bezüglich Alter und Geschlecht repräsentative Stichprobe von 4 263 275 Versicherten, die im Betrachtungsjahr 2018 versichert waren [6]. Der Erhebungszeitraum der Daten umfasst die

Jahre 2014 bis 2018. Der pU trifft die Annahme, dass die Ergebnisse, die sich für die Zielpopulation aus dem Jahr 2018 ergeben, auf das Jahr 2021 übertragbar sind.

Schritt 1: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit pJIA oder jPsA im Alter 2 bis 17 Jahre in der GKV im Jahr 2018

Aus der Stichprobe von 4 263 275 Versicherten wurden alle Versicherten ausgewählt, die im Beobachtungsjahr 2018 sowohl 2 bis 17 Jahre alt waren als auch kontinuierlich versichert waren oder verstarben.

Aus dieser Population (ca. 570 000) wurden Patientinnen und Patienten mit pJIA bzw. jPsA anhand folgender Aufgreifkriterien aufgegriffen:

- mindestens 1 stationäre Hauptdiagnose bei Entlassung oder 2 bestätigte ambulante Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres 2018, wobei 1 sekundäre stationäre Diagnose als 1 bestätigte ambulante Diagnose betrachtet wurde.

Berücksichtigt wurden die Diagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM):

- für die pJIA:
 - M08.0 (Juvenile chronische Polyarthrititis, adulter Typ) oder
 - M08.3 (Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form)
- für die jPsA:
 - L 40.5 (Psoriasis-Arthropathie).
- zusätzlich für 16-jährige Patientinnen und Patienten: kontinuierliche Versicherung vom 01.01. bis 31.12. im Jahr vor dem Beobachtungsjahr und mindestens 1 bestätigte ambulante oder stationäre JIA-Diagnose im Jahr vor dem Beobachtungsjahr
- zusätzlich für 17-jährige Patientinnen und Patienten: kontinuierliche Versicherung in den 2 Jahren vor dem Beobachtungsjahr und mindestens 1 bestätigte ambulante oder stationäre JIA-Diagnose in den 2 Jahren vor dem Beobachtungsjahr sowie vor dem 16. Geburtstag.

Über diese Aufgreifkriterien wurden 264 Fälle mit pJIA im Alter von 2 bis 17 Jahren im Jahr 2018 und 35 Fälle mit jPsA im Alter von 2 bis 17 Jahren im Jahr 2018 ermittelt. Bezogen auf die Ausgangspopulation (ca. 570 000) weist der pU somit einen Anteil von 46,08 pro 100 000 Personen im Alter 2 bis 17 Jahre mit pJIA und 6,11 pro 100 000 Personen mit jPsA im Alter von 2 bis 17 Jahren im Jahr 2018 aus.

Hochgerechnet auf die Versicherten in der GKV im Alter von 2 bis 17 Jahren ergibt sich laut pU eine Anzahl von

- 4851 prävalenter Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten Diagnose pJIA und
 - 645 prävalenter Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten Diagnose jPsA
- im Alter von 2 bis 17 Jahren in der GKV im Jahr 2018.

Schritt 2: bDMARD-naive und bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten mit pJIA oder jPsA ab 2 Jahre in der GKV

Über die Routinedatenanalyse [6] wurden Patientinnen und Patienten mit pJIA bzw. jPsA im Alter von 2 bis 15 Jahren hinsichtlich ihrer medikamentösen Behandlung im Zeitverlauf betrachtet und diejenigen mit vorabdefinierten Behandlungsmustern den Teilpopulationen 1 oder 2 (bDMARD-naive oder bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten) zugeordnet:

Zunächst wurden 2 Kohorten gebildet. Dazu wurden Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Diagnose für pJIA oder jPSA (siehe ICD-10-GM-Codes in Schritt 1) im Jahr 2014 (Kohorte 1) oder im Jahr 2015 (Kohorte 2) aufgegriffen. Das Quartal der erstmaligen Diagnose wurde als Indexquartal bezeichnet. In dem jeweiligen Jahr vor dem Indexquartal (sogenannter Baseline-Zeitraum) durfte die Diagnose nicht codiert worden sein. Somit wurden für das Jahr 2014 und das Jahr 2015 jeweils inzidente Patientinnen und Patienten mit pJIA oder jPSA ermittelt. Darüber hinaus wurde ein Nachbeobachtungszeitraum von 4 Jahren für Kohorte 1 und von 3 Jahren für Kohorte 2 nach dem Indexquartal angesetzt. Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die über den gesamten Zeitraum (Baseline-Zeitraum, Jahr des Indexquartals und Nachbeobachtungszeitraum) versichert waren, in die Analyse einbezogen.

Folgende Arzneimittel wurden anhand ihres Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Codes (ATC-Codes)¹ für die Betrachtung des Behandlungsverlaufs herangezogen:

- klassische DMARDs:
 - Sulfasalazin (M01CX02, A07EC01)
 - Methotrexat (M01CX01, L01BA01, L04AX03)
 - Hydroxychloroquin (P01BA02)
 - Azathioprin (L04AX01)
 - Leflunomid (L04AA13)
 - Ciclosporin (L04AD01)
 - Cyclophosphamid (L01AA01)
 - Mycophenolsäure (L04AA06)
 - Gold-Verbindungen (M01CB*)

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des BfArM. Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2021.

- bDMARDs:
 - Etanercept (L04AB01)
 - Adalimumab (L04AB04)
 - Anakinra (L04AC03)
 - Canakinumab (L04AC08)
 - Tocilizumab (L04AC07)
 - Abatacept (L04AA24)
 - Golimumab (L04AB06)
 - Infliximab (L04AB02)
 - Rituximab (L01XC02)

Anschließend wurden die Patientinnen und Patienten mit pJIA oder jPSA ab erstmaliger Diagnose und für den Nachbeobachtungszeitraum betrachtet. Patientinnen und Patienten, die im Jahr vor der Diagnose bereits eine andere Diagnose mit JIA aufwiesen, wurden ab dem Baseline-Zeitraum betrachtet.

Patientinnen und Patienten mit pJIA oder jPSA mit folgenden Behandlungsmustern wurden den Teilpopulationen zugeordnet (dargestellt sind hier ausschließlich die Behandlungsmuster für Patientinnen und Patienten mit pJIA oder jPSA ab erstmaliger Diagnose und für den Nachbeobachtungszeitraum, aber ohne andere Diagnose mit JIA im Baseline-Zeitraum):

- **bDMARD-naiv (Teilpopulation 1):**
 - Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 klassischen DMARD und anschließend 1 bDMARD

Es durfte kein Wechsel innerhalb der Arzneimittelgruppe der bDMARDs erfolgen.
- **bDMARD-erfahren (Teilpopulation 2):**
 - Patientinnen und Patienten, mit mindestens 1 klassischen DMARD und anschließend mindestens 2 verschiedenen bDMARDs.

Es wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Teilpopulationen ermittelt und ins Verhältnis zur Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten der Kohorten 1 und 2 gesetzt. Die Ergebnisse beider Kohorten wurden aggregiert. Für die Ergebnisse wurde das 4. Nachbeobachtungsjahr der Kohorte 2 nicht miteinbezogen.

Schritt 2a: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit pJIA und jPsA ab 2 Jahre in der GKV (Teilpopulation 1)

Von insgesamt 128 Patientinnen und Patienten in den Kohorten 1 und 2 wurden 26 Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 1 zugeordnet. Der pU berechnet daraus einen Anteil von

20,31 % und überträgt diesen auf die in Schritt 1 ermittelte Prävalenz (getrennt nach pJIA und jPsA). Daraus ergeben sich für Teilpopulation 1

- 985 Patientinnen und Patienten mit pJIA ab 2 Jahre in der GKV-Zielpopulation und
- 131 Patientinnen und Patienten mit jPsA ab 2 Jahre in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 2b: bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten mit pJIA und jPsA ab 2 Jahre in der GKV (Teilpopulation 2)

Von insgesamt 128 Patientinnen und Patienten in den Kohorten 1 und 2 wurden 10 Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 zugeordnet. Der pU berechnet daraus einen Anteil von 7,81 % und überträgt diesen auf die in Schritt 1 ermittelte Prävalenz (getrennt nach pJIA und jPsA). Daraus ergeben sich für Teilpopulation 2

- 379 Patientinnen und Patienten mit pJIA ab 2 Jahre in der GKV-Zielpopulation und
- 50 Patientinnen und Patienten mit jPsA ab 2 Jahre in der GKV-Zielpopulation.

Durch die Addition der Patientinnen und Patienten mit pJIA bzw. mit jPsA über beide Teilpopulationen hinweg weist der pU folgenden Anzahlen innerhalb der Erkrankung pJIA und jPsA für die GKV-Zielpopulation aus:

- 1364 Patientinnen und Patienten mit pJIA ab 2 Jahre und
- 181 Patientinnen und Patienten mit jPsA ab 2 Jahre.

Es ergeben sich insgesamt 1545 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Bestehende methodische Unsicherheiten werden im Folgenden aufgeführt.

Zu Schritt 2: Behandlungsmuster für pJIA und jPsA

Insbesondere ist auf Unsicherheiten zu den Anteilswerten der Behandlungsmuster hinzuweisen. Die Anteilswerte werden aus einer Patientengruppe mit einer erstmaligen Diagnose pJIA oder jPsA im Jahr 2014 bzw. 2015 erhoben und anschließend auf prävalente Patientinnen und Patienten im Jahr 2018 übertragen. Die Übertragbarkeit ist aus folgenden Gründen nicht gewährleistet:

Eine prävalente Patientengruppe, wie sie im Schritt 1 für das Jahr 2018 bestimmt wird, weist hinsichtlich des Zeitpunkts einer erstmaligen Diagnose eine heterogene Struktur auf. Sie umfasst nicht nur Patientinnen und Patienten mit einer Erstdiagnose im Jahr 2014 bzw. 2015, sondern auch solche, deren erstmalige Diagnose später oder früher gestellt wurde. Für Patientinnen und Patienten mit einer späteren Diagnose resultiert ein kürzerer Behandlungsverlauf bezogen auf den in der Analyse betrachteten Zeitraum. In der Folge ist zu

erwarten, dass ein Teil dieser Patientinnen und Patienten das Behandlungsmuster für Teilpopulation 1 oder 2 in dem Maße (noch nicht) aufweisen sowie eine abweichende Verteilung der Anteilswerte für Teilpopulation 1 und 2 hervorrufen. Auch für Patientinnen und Patienten mit einer früheren Diagnose und einem längeren Behandlungsverlauf bezogen auf den in der Analyse betrachteten Zeitraum bleibt unklar, ob sie eine andere Verteilung hinsichtlich ihrer Behandlungsmuster aufweisen. Zudem besteht eine weitere Unsicherheit darin, dass sich die Behandlungsempfehlungen seit 2014/2015 verändert haben können.

Wie vom pU selbst angemerkt bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem klassischen DMARD angesprochen haben, aber (noch) nicht auf ein bDMARD umgestellt wurden. Dadurch kann sich potenziell eine Unterschätzung der Anteilswerte in beiden Teilpopulationen ergeben.

Zudem wurden die Anteilswerte der Behandlungsmuster gemeinsam aus der Patientengruppe mit pJIA und jPsA erhoben und anschließend auf die getrennten Gruppen mit pJIA und mit jPsA übertragen. Es bleibt offen, ob eine Übertragbarkeit dieser Anteilswerte gewährleistet ist.

Der pU beschreibt, dass für Kohorte 1 Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Diagnose für pJIA oder jPsA im Jahr 2014 aufgegriffen wurden und zudem das Jahr davor (2013) mitbetrachtet wurde. Es bleibt unklar, inwieweit sich die Daten für 2013 mit den Routinedaten mit einem Erhebungszeitraum der Jahre 2014 bis 2018 für die Kohorte 1 abbilden lassen.

Laut pU wurden in der Routinedatenanalyse auch nicht zugelassene Präparate berücksichtigt, die aber nur in Ausnahmefällen eingesetzt wurden. Es liegen keine quantitativen Daten dazu vor.

Die vom pU insgesamt sowie in beiden Teilpopulationen ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund des methodischen Vorgehens des pU unsicher.

Aufteilung der GKV-Zielpopulation in die 3 Fragestellungen

Wie oben beschrieben weicht der pU von der Aufteilung in 3 Fragestellungen ab. Teilpopulationen 1 und 2 des pU entsprechen den Patientinnen und Patienten in den Fragestellungen 1 und 2, umfassen allerdings zusätzlich Patientinnen und Patienten mit jPsA, die der Fragestellung 3 zugeordnet werden. Die dargestellten Ergebnisse des pU in den Schritten 2a und 2b zu den Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation lassen sich den Fragestellungen 1 bis 3 zuordnen:

- Fragestellung 1: 985 Patientinnen und Patienten mit pJIA ab 2 Jahre in der GKV-Zielpopulation (siehe Anzahl der Patientinnen und Patienten mit pJIA aus Schritt 2a)
- Fragestellung 2: 379 Patientinnen und Patienten mit pJIA ab 2 Jahre in der GKV-Zielpopulation (siehe Anzahl der Patientinnen und Patienten mit pJIA aus Schritt 2b)

- Fragestellung 3: 181 Patientinnen und Patienten mit jPsA ab 2 Jahre in der GKV-Zielpopulation. Dies entspricht der Summe zu den Anzahlen der Patientinnen und Patienten mit jPsA aus Schritt 2a (131) und 2b (50)

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass sich in der Routinedatenanalyse weder für die Inzidenz der pJIA oder jPsA noch für die Prävalenz der pJIA oder jPsA ein zeitlicher Trend im untersuchten Zeitraum ergab. Er geht daher davon aus, dass die für das Jahr 2018 ermittelten Prävalenzen und Inzidenzen der pJIA bzw. der jPsA in Deutschland auf das Jahr 2021 und die nächsten 5 Jahre übertragbar sind.

3.1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen festgelegt:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) 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
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen
 - 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
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 2 Jahren mit (aktiver) jPsA, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit DMARDs angesprochen haben
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Für Fragestellung 3 wird zudem auf folgendes hingewiesen: Der TNF (Tumornekrosefaktor)-alpha-Antagonist Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der jPsA bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben oder eine MTX-Behandlung nicht vertragen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angesehen.

Der pU bildet abweichend 2 Teilpopulationen und ordnet ihnen folgende zweckmäßige Vergleichstherapie zu:

- Teilpopulation 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit pJIA / jPsA:
 - ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit an.
- Teilpopulation 2: bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten mit pJIA / jPsA:
 - ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Die Angaben des pU zu Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Teilpopulationen 1 und 2 können auf die Fragestellungen 1 und 2 übertragen werden.

Allerdings umfassen die Teilpopulationen zusätzlich Patientinnen und Patienten mit jPsA, die der Fragestellung 3 zugeordnet werden. Durch dieses Vorgehen weicht der pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patientinnen und Patienten mit jPsA ab. Die Bewertung der Kosten erfolgt für die Patientinnen und Patienten mit jPsA (Fragestellung 3) ausschließlich für Etanercept (zugelassen ab einem Alter von 12 Jahren) und auf Basis der Angaben für Etanercept des pU in Teilpopulationen 1 und 2. Für Kinder unter 12 Jahren entfällt eine Bewertung.

Für Tofacitinib gibt es 2 Darreichungsformen. Die orale Lösung zum Einnehmen ist für Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg zugelassen [7], während die Filmtablette für Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg [4] zugelassen ist. Zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2021 ist ausschließlich die Tablettenform gelistet. Der pU liefert für beide Darreichungsformen Kostenangaben und stellt die orale Lösung zum Einnehmen für alle Altersgruppen als die wirtschaftlichste Darreichungsform dar. Die Angaben für die orale Lösung können zum aktuellen Stand der Lauer-Taxe nicht geprüft und bewertet werden. Der pU weist darauf hin, dass die orale Lösung zum Einnehmen voraussichtlich im Jahr 2022 in Deutschland in den Verkehr gebracht wird.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [4,8-15]. Für alle Arzneimittel geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Der pU berechnet korrekt die Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen und sind nachvollziehbar [4,8-15].

Der Verbrauch von Tofacitinib, Abatacept, Etanercept und Tocilizumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Der Verbrauch von MTX und Golimumab richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [16] zugrunde und verwendet zur Berechnung der KOF die Du Bois-Formel [17]. Für die Berechnung von Verbrauchsspannen legt der pU für die Untergrenze das durchschnittliche Körpergewicht bzw. die durchschnittliche KOF der jüngsten relevanten Altersgruppe (14,1 kg für beide Geschlechter bzw. 0,59 m² KOF in der Altersgruppe von 2 bis unter 3 Jahren für beide Geschlechter) und für die Obergrenze das durchschnittliche Körpergewicht bzw. die durchschnittliche KOF der ältesten relevanten Altersgruppe (67,0 kg für beide Geschlechter bzw. 1,81 m² KOF in der Altersgruppe von 17 bis unter 18 Jahren für beide Geschlechter) zugrunde.

Für Etanercept bei Fragestellung 3 ist das durchschnittliche Körpergewicht ab 12 Jahren von 47,1 kg [16] zugrunde zu legen. Es ergibt sich dadurch ein höherer Verbrauch als vom pU ausgewiesen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tofacitinib als Lösung zum Einnehmen können zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2021 nicht geprüft und bewertet werden, wie bereits in Abschnitt 3.2 beschrieben.

Zusätzlich macht der pU Angaben zu den Kosten von Tofacitinib als Tabletten zu je 5 mg (zugelassen ab einem Körpergewicht von 40 kg) mit Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2021. Diese sind plausibel. Für die weitere Berechnung zieht der pU diese jedoch nicht heran, da sie laut seinen Angaben zu höheren Jahrestherapiekosten führen als die Lösung zum Einnehmen.

Die Angaben des pU zu den Kosten für Abatacept, Adalimumab und Etanercept geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2021 wieder.

Für MTX fallen bei Berücksichtigung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Arzneimittelkosten an als vom pU angegeben.

Für Golimumab (50 mg Injektionslösung für eine Fertigspritze bzw. in einem vorgefertigten Injektor) fällt, entgegen der Berechnung des pU, kein Herstellerrabatt an. Es ergeben sich somit als Untergrenze höhere Arzneimittelkosten pro Jahr als vom pU angegeben. Die Arzneimittelkosten pro Jahr für die Obergrenze (45 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor) sind plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen überwiegend den Angaben der Fachinformationen und sind nachvollziehbar [4,8-15].

Die Angaben gemäß Hilfstaxe für die Infusion mit Tocilizumab (Untergrenze) sind nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Tofacitinib (orale Lösung zum Einnehmen) mit 7134,14 € bis 11 026,87 € pro Patientin bzw. Patient. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die orale Lösung zum Einnehmen ist zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2021 noch nicht gelistet und kann daher nicht geprüft und bewertet werden. Bei einer Kombinationstherapie der oralen Lösung zum Einnehmen von Tofacitinib mit MTX beziffert der pU die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 7206,44 € bis 11 250,00 €. Die Angaben bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für MTX sind die Arzneimittelkosten überschätzt, siehe Abschnitt 3.2.3. Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Tofacitinib in der Darreichungsform als Tablette (ab einem Körpergewicht ab 40 kg) führt zu höheren Jahrestherapiekosten bei der Obergrenze als vom pU (für die Lösung) angegeben.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Abatacept, Adalimumab, Etanercept (für Fragestellung 1 und 2) und Tocilizumab sind plausibel.

Für Golimumab (50 mg Injektionslösung für eine Fertigspritze bzw. in einem vorgefertigten Injektor) fällt entgegen der Berechnung des pU kein Herstellerrabatt an. Es ergeben sich somit als Untergrenze höhere Arzneimittelkosten als vom pU angegeben. Die Arzneimittelkosten für die Obergrenze (45 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor) sind plausibel.

Für die Kombinationstherapien mit MTX sind jeweils die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für MTX überschätzt, siehe Abschnitt 3.2.3.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Etanercept für Fragestellung 3 sind unter Berücksichtigung des Körpergewichts ab 12 Jahren für die Untergrenze unterschätzt und für die Obergrenze plausibel.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen überwiegend den Angaben der Fachinformationen und sind nachvollziehbar [4,8-15].

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass keine Informationen über Versorgungsanteile im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbar sind. Tofacitinib erweitere die bestehenden Behandlungsoptionen. Die orale Verfügbarkeit von Tofacitinib könne trotz der zahlreichen verfügbaren Behandlungsoptionen gerade für Kinder ab 2 Jahren mit pJIA bzw. jPsA zu einer vermehrten Verschreibung von Tofacitinib führen. Der pU beschreibt die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [4] wie z. B. bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einer der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation gelisteten sonstigen Bestandteile und bei aktiver Tuberkulose oder schweren Infektionen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben ^b	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	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen ^b	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	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit (aktiver) jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit DMARDs angesprochen haben ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und / oder Glukokortikoiden nicht (mehr) infrage kommen. Im Rahmen einer Schubtherapie sollte der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und / oder intraartikulär) möglich sein.
c. Der TNF α -Antagonist Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben oder eine MTX-Behandlung nicht vertragen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angesehen.
bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tofacitinib	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA und (aktiver) jPsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, davon	1545	Die Angaben zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten sind aufgrund des methodischen Vorgehens bei der Herleitung mit Unsicherheit behaftet.
	diejenigen mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben (Fragestellung 1)	985	
	diejenigen mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen (Fragestellung 2)	379	
	diejenigen mit (aktiver) jPsA, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit DMARDs angesprochen haben (Fragestellung 3)	181	
a. Der pU bildet 2 Teilpopulationen. Die dargestellten Anzahlen des pU für die Patientinnen und Patienten innerhalb der Teilpopulationen lassen sich den Fragestellungen 1 bis 3 zuordnen.			
bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe ^a	Arznei- mittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Tofacitinib	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA und (aktiver) jPsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben (Fragestellung 1 bis 3)	6920,40–10 813,13	213,74	0	7134,14–11 026,87	Die Kosten zu Tofacitinib sind für die Darreichungsform als Lösung zum Einnehmen angegeben. Die Lösung ist zum Stand der Lauer-Taxe vom 1.08.2021 noch nicht gelistet und kann daher nicht bewertet werden. Tofacitinib in der Darreichungsform als Tablette (ab einem Körpergewicht ab 40 kg) führt zu höheren Jahrestherapiekosten bei der Obergrenze als vom pU (für die Lösung) angegeben. Für MTX sind die Arzneimittelkosten überschätzt (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
Tofacitinib + MTX		6962,10–11 005,66	244,34	0	7 206,44–11 250,00	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Abatacept	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen (Fragestellung 2)	7846,00–18 930,06	134,54	0	7 980,54–19 064,60	Die Arzneimittelkosten für Abatacept und Adalimumab sind plausibel. Für MTX sind die Arzneimittelkosten jeweils überschätzt (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
Abatacept + MTX		7887,70–19 122,59	165,14	0	8052,84–19 287,73	
Adalimumab		6 280,18–11 434,37	213,74	0	6493,92–11 648,11	
Adalimumab + MTX		6321,88–11 626,90	244,34	0	6566,22–11 871,24	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe ^a	Arznei- mittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
Etanercept	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben (Fragestellung 1) und Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen (Fragestellung 2)	5063,50– 11 412,46	201,74	0	5265,24– 11 614,20	Die Arzneimittelkosten für Etanercept sind plausibel. Für MTX sind die Arzneimittelkosten jeweils überschätzt (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
Etanercept + MTX		5 105,20– 11 604,99	232,34	0	5337,54– 11 837,33	
Golimumab + MTX		9680,75– 21 038,35	244,34	0	9925,09– 21 282,69	Für die Untergrenze von Golimumab ergeben sich höhere Arzneimittelkosten als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Arzneimittelkosten für die Obergrenze sind plausibel. Für MTX sind die Arzneimittelkosten überschätzt (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
Tocilizumab		6254,76– 11 293,88	96,85 bzw. 0 ^b	923,00 bzw. 0 ^b	7274,61– 11 293,88	Die Arzneimittelkosten für Tocilizumab sind plausibel. Für MTX sind die Arzneimittelkosten überschätzt (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.
Tocilizumab + MTX		6296,46– 11 486,41	127,45 bzw. 30,60 ^b	923,00 bzw. 0 ^b	7346,91– 11 517,01	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe ^a	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Etanercept ^c	Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit (aktiver) jPsA, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben (Fragestellung 3)	5063,50–11 412,46	201,74	0	5265,24–11 614,20	Für Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 12: Bei Berücksichtigung des Körpergewichts für das Alter ab 12 Jahren ergeben sich höhere Arzneimittelkosten als Untergrenze. Die Arzneimittelkosten für Etanercept als Obergrenze sind plausibel. Für Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 2 bis unter 12 Jahren: Die Bewertung der Angaben des pU entfällt für die Patientinnen und Patienten hinsichtlich dieser Altersgruppe.
a. Für Fragestellung 3 ist die zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es werden ausschließlich die Angaben des pU aus Modul 3 zu den Kosten für Etanercept entnommen. b. Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei der Verabreichung von Tocilizumab als intravenöse Infusion, 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 Patientin bzw. Patient pro Jahr anfallen. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich bei der Verabreichung von Tocilizumab als subkutane Injektion, bei der keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen oder sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe anfallen. c. Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der jPsA bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren. bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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 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*
- *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).“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. clinicaltrials.gov. Efficacy Study Of Tofacitinib In Pediatric JIA Population: NCT02592434, A3921104 | 2015-001438-46 | PROPEL STUDY | PROPEL [online]. 2015 [Zugriff: 03.08.2021]. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01493403/full>.
4. Pfizer Europe Ma Eeig. Fachinformation XELJANZ 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand August 2021. 2021.
5. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31(2): 390-392.
6. Pfizer Pharma GmbH, W. I. G. GmbH. Epidemiology and treatment of juvenile idiopathic arthritis in Germany GER_X9000001. Non-interventional final study report. 7. September 2021 [unveröffentlicht]. 2021.
7. Pfizer Europe Ma Eeig. Fachinformation XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand August 2021.
8. Pfizer Pharma Pte GmbH. FACHINFORMATION Lantarel 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten. Stand Mai 2021. 2021.
9. Bristol-Myers Squibb Pharma Eeig. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand Dezember 2019. 2019.
10. AbbVie Deutschland GmbH Co K. G. Fachinformation Humira 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand April 2021. 2021.
11. Pfizer Europe Ma Eeig. FACHINFORMATION Enbrel 10 mg für Kinder und Jugendliche. Stand Mai 2021. 2021.
12. Pfizer Europe Ma Eeig. FACHINFORMATION Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand Mai 2021. 2021.
13. Roche Registration GmbH. Fachinformation RoActemra i. v.. Stand März 2021. 2021.

14. Roche Registration GmbH. Fachinformation RoActemra Fertigspritze. Stand Mai 2021. 2021.

15. Janssen Biologics B. V. FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS) Simponi 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor. Stand Oktober 2020. 2020.

16. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

17. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916; 17: 863-871.
<https://dx.doi.org/10.1001/archinte.1916.00080130010002>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
(tofacitinib OR tasocitinib OR CP-690,550 OR CP-690550) AND juvenile

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(tofacitinib* OR tasocitinib* OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690,550 OR CP690550) AND juvenile

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
(tofacitinib OR tasocitinib OR CP-690,550 OR CP690,550 OR CP 690,550 OR CP-690550 OR CP690550 OR CP 690550) AND juvenile

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jacqueline	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?