

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Baricitinib (Olumiant®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 B

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	16
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	44
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	48
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	69
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	78
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	93
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	107
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	110
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	111
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	113
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	115
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	115
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	127
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	128
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	131
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	138
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	138
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	139

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien	28
Tabelle 3-2: Einteilung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis	32
Tabelle 3-3: Herleitung der 1-Jahresprävalenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA in Deutschland	45
Tabelle 3-4: 5-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis bei Patienten ≥ 18 Jahre	47
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	48
Tabelle 3-6: Herleitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen	49
Tabelle 3-7: Angenommene Zuteilung von Patienten mit einer bestimmten medikamentösen Therapie in die Erst-, Zweit- (Anwendungsgebiet A) und Drittlinie (Anwendungsgebiet B).....	52
Tabelle 3-8: Verordnungsspektrum cDMARDs und bDMARDs	55
Tabelle 3-9: Anteil/Anzahl der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen.....	56
Tabelle 3-10: Zusammenfassung der Herleitung der Patientenpopulation in Anwendungsgebiet B	56
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	58
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-15: Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge	82
Tabelle 3-16: Berechnung der DDD Anzahl.....	84
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
Tabelle 3-18: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von Baricitinib pro Packungsgröße	89
Tabelle 3-19: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von MTX (Tablette) pro Wirkstärke und Packungsgröße.....	89
Tabelle 3-20: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von MTX (Fertigspritze) pro Wirkstärke und Packungsgröße	90
Tabelle 3-21: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Adalimumab.....	90
Tabelle 3-22: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Etanercept.....	91

Tabelle 3-23: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Certolizumab-Pegol.....	91
Tabelle 3-24: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Tocilizumab.....	91
Tabelle 3-25: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Golimumab.....	92
Tabelle 3-26: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Abatacept.....	92
Tabelle 3-27: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Rituximab	93
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	94
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	99
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und Subpopulation B insgesamt).....	101
Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und für Subpopulation B insgesamt)	107
Tabelle 3-32: Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Baricitinib in den nächsten fünf Jahren.....	111
Tabelle 3-33: Laborkontrollen und Überwachungsempfehlungen.....	119
Tabelle 3-34: Nebenwirkungen. Geschätzte Häufigkeit: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $1/100$).....	123
Tabelle 3-35: Maßnahmen zur Risikominimierung	131

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Algorithmus zur Behandlung der RA aus der S1-Leitlinie der DGRh 38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Ab	<i>Antibody</i>
ABC	Abatacept
Abs.	Absatz
ACPA	<i>Anti Citrullinated Peptide Antibodies</i> Antikörper gegen citrullinierte Peptide
ACR	<i>American College of Rheumatology</i> Amerikanische Rheumatologie-Gesellschaft
ACR20	20%ige Verbesserung der ACR-Kriterien
ACR50	50%ige Verbesserung der ACR-Kriterien
ACR70	70%ige Verbesserung der ACR-Kriterien
ADM	Adalimumab
Ag	Antigen
ALC	<i>Absolute Lymphocyte Count</i> Absolute Lymphozytenzahl
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM	Arzneimittel
AMK	Arzneimittelkosten
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	<i>Absolute Neutrophil Count</i> Absolute Neutrophilenzahl
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Asparat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Index
AUC _{0-∞}	<i>Area Under the Concentration Time-Curve from Time Zero to Infinity</i> Fläche unter der Plasma Konzentrations-Zeit Kurve von 0 bis unendlich
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i> Brustkrebsresistenzprotein
bDMARD	<i>Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Biologisches Basistherapeutikum
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	Beziehungsweise

Abkürzung	Bedeutung
ca.	Circa
CD4 ⁺	CD4 (<i>Cluster of Differentiation 4</i>)-positive Zellen
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
cDMARD	<i>Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Konventionelles Basistherapeutikum
CEZ	Certolizumab
CiA	Ciclosporin A
cm	Zentimeter
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CPK	<i>Creatine Phosphokinase</i> Kreatinphosphokinase
CRP	<i>C-Reactive Protein</i> C-reaktives Protein
csDMARD	<i>Conventional Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Konventionelles synthetisches Basistherapeutikum
CYP	Cytochrom P450-Enzym
DAS	<i>Disease Activity Score 28</i>
DDD	Defined Daily Dose
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
DMARD	<i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente, auch „Basistherapeutika“
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels</i>
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
ETC	Etanercept
etc.	<i>Et cetera</i>
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
e.V.	Eingetragener Verein
Fc	<i>Fragment Crystallizable</i> Konstanter Bereich eines Antikörpers
g	Gramm
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	<i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOM	Golimumab
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>
HAV	Hepatitis-A-Virus
Hb	Hämoglobin
HBc	Hepatitis-B <i>Core</i>
HBs	Hepatitis-B <i>Surface</i>
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCQ	Hydroxychloroquin
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> Lipoprotein hoher Dichte
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
hs	Hochsensitiv
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
i. m.	Intramuskulär
inkl.	Inklusive
INX	Infliximab

Abkürzung	Bedeutung
IR	<i>Inadequate Response</i> Unzureichendes Ansprechen
IRR	<i>Infusion Related Reaction</i> Infusionsbedingte Reaktion
IU	<i>International Unit</i>
i. v.	Intravenös
JAK	<i>Janus Kinase</i> Januskinase
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> Lipoprotein niedriger Dichte
LEF	Leflunomid
MACE	<i>Major Adverse Cardiac Events</i> Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse
MATE	<i>Multidrug and Toxin Extrusion-Protein</i>
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i>
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimolar
MRP	<i>Multidrug Resistance-Associated Protein</i>
mTSS	<i>Modified Total Sharp Score</i> Modifizierter Gesamt Sharp-Score
MTX	Methotrexat
OAT	<i>Organic Anion Transporter</i> Organischer Anionen-Transporter
OATP	<i>Organic Anion Transporting Polypeptide</i> Organisches Anion-Transporter-Polypeptid
OCT	<i>Organic Cation Transporter</i> Organischer Kationen-Transporter
o. g.	Oben genannt

Abkürzung	Bedeutung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAP	<i>Patient Assessment of Pain</i>
PCS	<i>Physical Component Score</i> Physische Summenskala
Pgp	P-Glykoprotein
pH	Negative dekadische Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität
Ph. Eur.	<i>Pharmacopoea Europaea</i>
PhGADA	<i>Physician's Global Assessment of Disease Activity</i>
PK	Pharmakokinetik
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PtGADA	<i>Patient's Global Assessment of Disease Activity</i>
RA	<i>Rheumatoid Arthritis</i> Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RIX	Rituximab
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> Ribonukleinsäure
s. c.	Subkutan
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SF-36	<i>Short Form (36 item)</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SP	Subpopulation
SSZ	Sulfasalazin
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i> Transkriptionsfaktor
Stk	Stück
s. u.	Siehe unten
TB	Tuberkulose
T _H	<i>T Helper Cells</i> T-Helferzelle
therap.	Therapeutisch

Abkürzung	Bedeutung
t _{max}	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> Tumornekrosefaktor
TOZ	Tocilizumab
tsDMARD	<i>Targeted Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Zielgerichtetes synthetisches Basistherapeutikum
TYK	Tyrosinkinase
u. a.	Unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UK	<i>United Kingdom</i>
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i> Oberer Grenzwert
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
ZK	Zusatzkosten
ZN	Zusatznutzen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Der Wirkstoff Baricitinib ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) bei erwachsener Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden [1].

Ursprünglich wurde eine Anfrage an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gestellt, die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Baricitinib für den Fall zu bestimmen, dass eine Zulassung von Baricitinib für die Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie erfolgt. Eine Behandlung Therapie-naiver Patienten ohne vorherige Behandlung ist außerhalb der Zulassung von Baricitinib und somit für dieses Nutzendossier nicht von Relevanz. Die Ergebnisse des Beratungsgespräches werden jedoch der Vollständigkeit halber wiedergegeben.

Der G-BA unterscheidet verschiedene Therapiesituationen, die er in:

- Therapie-naive Patienten ohne vorherige Behandlung oder
- Patienten mit vorangegangenen Behandlungen mit einem oder mehreren konventionellen Basistherapeutika (*Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, **cDMARDs**), einschließlich MTX, oder (Anwendungsgebiet A)
- Patienten mit vorangegangenen Behandlungen mit einem oder mehreren biologischen Basistherapeutika (*Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, **bDMARDs**) (Anwendungsgebiet B)

differenziert hat.

Die Zielpopulation wurde somit, aufgrund der verschiedenen, durch den G-BA festgelegten Therapiesituationen, in zwei Anwendungsgebiete aufgeteilt, die nachfolgend als Anwendungsgebiet A (Modul 3 A) und Anwendungsgebiet B (Modul 3 B) bezeichnet werden.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), das am 21. September 2015 beantragt wurde und am 10. Dezember 2015 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattfand, wurden vom G-BA die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Baricitinib als Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten wie folgt bestimmt [2]:

Therapie-naive Patienten ohne vorherige Behandlung

Für Patienten, die Therapie-naiv sind und bisher **keine** Behandlung erhalten haben:

- cDMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie.

Anwendungsgebiet A

Für Patienten, bei denen **keine ungünstigen Prognosefaktoren**¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** cDMARD (inklusive MTX) ansprechen (Subpopulation A1):

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

Für Patienten **mit ungünstigen Prognosefaktoren**¹, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** cDMARD (inklusive MTX) ansprechen (Subpopulation A2):

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

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **mehreren** cDMARDs (inklusive MTX) ansprechen (Subpopulation A3):

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

¹ Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:

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

Quelle: [2].

Anwendungsgebiet B

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen:

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

Die *Lilly Deutschland GmbH* stimmt dem Beschluss des G-BA zur Bestimmung der zVT zu.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch wurde gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV am 22. September 2015 beantragt und hat am 10. Dezember in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (Vorgangsnummer: 2015-B-127) [2].

Der G-BA hat für die Bestimmung der zVT eine Evidenzrecherche durchgeführt, deren Ergebnisse im Folgenden wiedergegeben werden:

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

In der Zweitlinientherapie wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren¹ die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Die Leitlinien der *European League Against Rheumatism* (EULAR) [3] und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh) [4] empfehlen den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Inhibitoren.

Gleichermaßen als zVT geeignet sind neben den TNF- α -Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab mit einem von der TNF- α -Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Für Patienten mit einer schweren aktiven RA, welche unzureichend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF- α -Inhibitoren ansprechen, ist Rituximab ebenfalls geeignet. Der TNF- α -Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zVT durch den G-BA nicht weiter berücksichtigt wurde. Bei der Auswahl der zVT aus den genannten Gruppen sind neben Zulassungsstatus und Erprobungsgrad ebenso Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen.

Falls keine günstigen Prognosefaktoren vorliegen, stellen die sequentielle Therapie sowie die Kombination von cDMARDs Behandlungsalternativen in der Zweitlinientherapie dar.

¹ Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:

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

Quelle: [2].

Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF- α -Inhibitor-Therapie“ sind laut Zulassungstext explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen [5-10]. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF- α -Inhibitoren natürlich auch ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF- α -Inhibitor-Therapie angezeigt und medizinisch sinnvoll. Seit Zulassung der ersten TNF- α -Inhibitoren vor über 15 Jahren entstand ein breiter Evidenzkörper für die Behandlung mit diesen Wirkstoffen für verschiedene Therapiesituationen. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o. g. Therapielinie ebenso der Einsatz eines TNF- α -Inhibitors als zweckmäßig anzusehen.

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Indikation und zum Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Baricitinib entstammen der Fachinformation, die allgemeine Informationen zum Arzneimittel enthält [1].

Alle Angaben zur zVT wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer: 2015-B-127) mit der Geschäftsstelle des G-BA am 10. Dezember 2015 in Berlin entnommen [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation. Baricitinib. Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer(n): 2 mg EU/1/16/1170/001-008; 4 mg EU/1/16/1170/009-016. (Stand: Februar 2017). 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-127 zu LY3009104 (Baricitinib) zur Behandlung der moderaten bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis. 2016.
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):492-509.
4. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) e.V. Rheuma in Zahlen - Betroffene Menschen in Deutschland. 2008.
5. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Abatacept. ORENCIA® 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): EU/1/07/389/004-010. (Stand: August 2016). 2016.
6. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation. Methotrexat. metex 7,5 mg/10 mg Tabletten. Zulassungsnummer(n): 28905.02.00-03.00. (Stand: November 2014). 2014.
7. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation. Methotrexat. Methotrexamed® 25 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): 82855.00.00. (Stand: Mai 2015). 2015.
8. Roche Registration Limited. Fachinformation. Rituximab. MabThera® i.v. Zulassungsnummer(n): EU/1/98/067/001-002. (Stand: September 2016). 2016.
9. Roche Registration Limited. Fachinformation. Tocilizumab. RoActemra® i.v. Zulassungsnummer(n): EU/1/08/492/001-006. (Stand: Juli 2016). 2016.
10. Roche Registration Limited. Fachinformation. Tocilizumab. RoActemra® s.c. Zulassungsnummer(n): EU/1/08/492/007-008. (Stand: Juli 2016). 2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei der RA handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die typischerweise symmetrisch kleine und mittelgroße Gelenke betrifft. Die RA stellt die chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung mit der höchsten Prävalenz dar; etwa 0,5 – 1% der europäischen und nordamerikanischen erwachsenen Bevölkerung sind davon betroffen. Die Prävalenz variiert zudem stark nach Region: so sind die höchsten Prävalenzraten in Nordamerika zu finden (10,7 von 1.000 Personen), gefolgt von Nordeuropa (5,0 pro 1.000 Personen) und Südeuropa (3,3 von 1.000 Personen) [1].

Charakteristisch für die RA ist die Synovitis, bei der Immunzellen in das Synovium eindringen und zur Bildung eines entzündlichen Pannus führen. Dieses hyperplastische, invasive Gewebe führt zur Zerstörung von Knorpelgewebe, Knochenerosionen und letztendlich zu einem Funktionsverlust der betroffenen Gelenke. Neben der lokalen Erkrankung kann die RA zu zusätzlichen systemischen Effekten führen, die u. a. das respiratorische, kardiovaskuläre sowie hämatopoetische System betreffen. Infolgedessen ist z. B. das Risiko für Arteriosklerose und die Entwicklung von Lymphomen erhöht. Es liegen zudem Daten vor, dass die Lebenserwartung bei Patienten mit nicht ausreichend therapierter RA reduziert ist [2].

Im Folgenden wird zunächst die Ätiologie der RA beschrieben, gefolgt von deren Pathophysiologie und dem Krankheitsverlauf sowie den auftretenden Symptome. Daraufhin wird das aktuell gebräuchliche Klassifikationsschema innerhalb der Rheumatologie (*American College of Rheumatology* (ACR)/EULAR) beschrieben, gefolgt von der Charakterisierung der Zielpopulation.

Ätiologie

Es wird angenommen, dass der Ätiologie der RA eine Kombination genetischer, umweltbedingter sowie weiterer „Zufalls“-Faktoren zugrunde liegt [3]. Die einzelnen Faktoren werden im Folgenden näher beschrieben.

Genetische Faktoren

Mehrere genetische Polymorphismen wurden identifiziert, die die Anfälligkeit gegenüber RA erhöhen. Viele dieser Gene sind in der Immunregulation involviert, was die primäre Störung der Immunregulation in Familien mit Autoimmunerkrankungen widerspiegelt. Am stärksten mit einer RA assoziiert ist das humane Leukozyten-Antigen (HLA)-System, das in der Erkennung und Unterscheidung körpereigener und fremder Peptide involviert ist. So ist bei Trägern eines sogenannten *Shared Epitope* die Disposition für die RA stark erhöht [2].

Auch unterscheidet sich die Inzidenzrate und die Symptomschwere in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen stark: So liegt bei amerikanischen Ureinwohnern eine hohe Prävalenz der RA vor, während diese bei Griechen gering ausgeprägt ist. Letztendlich haben Zwillingsstudien gezeigt, dass der Einfluss der Gene bei der RA bei ungefähr 50% liegt [3].

Umweltfaktoren

Die am besten etablierte Verbindung zwischen einem umweltbedingten Risikofaktor und RA stellt der Zigarettenkonsum dar, welcher ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung und den Schweregrad der RA ist [2]. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür ist, dass die Aktivierung von Makrophagen in den Lungen durch Zigarettenrauch eine Immunantwort auf citrullinierte, körpereigene Peptide stimuliert sowie Antigen-präsentierende Zellen (dendritische Zellen der Lunge) aktiviert, die letztendlich zu einer Aktivierung von T- und B-Zellen führen [3].

Eine Exposition der Atemwege mit Quarzstaub, Mineralölen oder Abgasen wurde als weiterer potentieller Umweltfaktor identifiziert [3].

Weitere diskutierte Risikofaktoren

Krankheitserreger

Es wird vermutet, dass ein Antigen, z. B. das eines Krankheitserregers, der Auslöser für die entzündlichen Vorgänge der RA sein kann. Im Zuge dessen wurden bevölkerungsbasierte Studien durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Infektionen und RA zu erforschen. Bisher wurde jedoch noch keine starke Evidenz für eine Verbindung zwischen RA und einzelnen Krankheitserregern gefunden. Jedoch besteht die Möglichkeit, dass bakterielle oder virale Infektionen entzündliche Prozesse durch die Stimulation des angeborenen Immunsystems in genetisch anfälligen Individuen fördern [2].

Impfungen

Die RA kann eine seltene, jedoch bereits aufgetretene Komplikation einer Hepatitis B Impfung sein. Die meisten dieser RA-Patienten sind Träger genetischer Risikofaktoren [4].

Hormone

Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger von RA betroffen als Männer. Es wird vermutet, dass diese höhere Prävalenz der RA auf hormonellen Faktoren beruht. Beispielsweise führt eine Schwangerschaft zu einer Symptomreduktion einer aktiven RA. Die meisten Frauen mit RA hatten zudem vor Krankheitsbeginn noch kein Kind geboren. Manche Studien legen nahe, dass Östrogen gegen die Entstehung einer RA durch eine Regulation des Immunsystems schützt [2].

Bildung

Ein geringerer Bildungsstandard ist mit einem höheren Risiko der Entwicklung einer RA und einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko sowie einem schlechteren klinischen Status bei Patienten mit diagnostizierter RA assoziiert [2].

Pathophysiologie

Auch wenn die genaue Ursache der RA noch immer unbekannt ist, existiert bereits ein gutes Verständnis über die involvierten molekularen und zellulären Vorgänge, die bei der RA auftreten. Ein großer Teil der Zelltypen, die das Immunsystem ausmachen – wie T- und B-Zellen – spielen eine aktive Rolle in den entzündlichen Prozessen, die in den Gelenken stattfinden. Entzündungsreaktionen werden durch Zytokine und Prostaglandine (z. B. TNF- α , Interleukin (IL)-1 und IL-6) vermittelt. Viele dieser Immunzellen werden dazu angeregt zu proliferieren oder in die entzündliche Region zu migrieren. Andere Zellen empfangen Signale, die eine Apoptose vermitteln. Weitere Zellen werden stimuliert, um Enzyme zu sezernieren, die Knorpel und Knochen zerstören. Fast alle Zellen, die sich am Entzündungsort befinden, senden und empfangen inflammatorische Signale. Autoantikörper, die im Synovium durch B- und Plasmazellen produziert werden, binden an ihre Ziele und bilden Komplexe. Diese Antikörperkomplexe können die Entzündungsreaktion forcieren, indem sie das Komplementsystem – ein Bestandteil des Immunsystems – aktivieren, oder direkt Immunzellen stimulieren [2].

Die Pathophysiologie der RA wird im Folgenden näher beschrieben.

Entzündliche Prozesse in der rheumatoiden Arthritis

Die RA betrifft hauptsächlich Synovialgelenke, die sich an den Punkten der größten Bewegungsfreiheit befinden und von einer flüssigkeitsgefüllten Kapsel umgeben sind. Nahezu alle Gelenke der Extremitäten sowie ein großer Teil der Gelenke des Körpers sind Synovialgelenke und bestehen aus Hyalinknorpel, einer Kapsel sowie dem Synovium. Das Synovium kleidet alle intrakapsulären Strukturen, mit Ausnahme der Kontaktflächen des artikulierenden Knorpels, aus [5].

Das Hauptgeschehen der pathologischen Immunantwort und Entzündungsreaktion der RA spielt sich im Synovium ab. Beim gesunden Synovium handelt es sich um eine dünne Gewebeschicht, die aus den sogenannten Synoviozyten, aufgebaut ist. Diese Zellen kommen in zwei unterschiedlichen Ausprägungen vor: Fibroblasten-ähnliche Synoviozyten, die Bestandteile des Bindegewebes des Synoviums und der Synovialflüssigkeit produzieren, sowie Makrophagen-ähnliche Synoviozyten, die im Knochenmark entstehen und zu den Gelenken migrieren. In den Gelenken fungiert dieser Typus der Synovialzellen als Phagozyten, d. h. sie befreien den Gelenkraum von Mikroben und Zelldebris [2].

Die frühen Phasen der RA zeichnen sich durch eine Überwucherung des Synoviums aus, die durch die Proliferation Fibroblasten-ähnlicher Synoviozyten sowie die gesteigerte Migration Makrophagen-ähnlicher Synoviozyten vom Knochenmark zum Synovium verursacht wird. Das pathologische und entzündete Synovium fortgeschrittener RA wird als synovialer Pannus bezeichnet. Beide Typen der Synovialzellen sind in der Lage Zytokine zu produzieren, die das Entzündungsgeschehen fördern (z. B. TNF- α , IL-1 und IL-6). Der Pannus schüttet weiterhin destruktive Enzyme – wie Proteasen – aus und kann in den Knorpel sowie in das Knochengewebe eindringen [5].

Rolle der T- und B-Zellen

In der frühen RA findet eine Infiltration von Lymphozyten (T- und B-Zellen) in das Gelenk statt. CD4⁺ T-Helferzellen (T_H-Zellen) sind der vorherrschende T-Zellentyp, der sich im Synovium anreichert. Diese T-Zellen aktivieren andere Immunzellen (u. a. B-Zellen) und Synoviozyten und stimulieren Knochen-abbauende Osteoklasten durch die Sezernierung von Zytokinen (z. B. TNF- α und IL-6) [6].

Die exakte Rolle der B-Zellen in der Pathogenese der RA ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Drei Funktionen von B-Zellen sind jedoch kritisch für die destruktiven Prozesse in der RA: Antigenpräsentation, direkte und indirekte Produktion proinflammatorischer Zytokine und die Produktion von Autoantikörpern. Die Antigenpräsentation ist essentiell für die Aktivierung von T-Zellen im Synovium, die daraufhin proinflammatorische Zytokine sezernieren. Die Sezernierung proinflammatorischer Zytokine, wie TNF- α und IL-6, führt zur Aktivierung anderer Immunzellen (u. a. Makrophagen) sowie zur Stimulation anderer Zellen, Zytokine zu sezernieren. Letztendlich tragen B-Zellen, zusammen mit anderen Zellen des Immunsystems, zur Pathogenese der RA durch die Produktion von Autoantikörpern bei [2,7].

Autoantikörper

Autoantikörper sind Antikörper, die gegen körpereigene Antigene gerichtet sind. Sie tragen durch die Bildung von Komplexen mit dem Synovium zum Entzündungsgeschehen und zur Gelenkzerstörung bei. Autoantikörperkomplexe aktivieren das Komplementsystem, was zu einer Stimulierung des Immunsystems beiträgt. Von Autoantikörpern geformte kleine Immunkomplexe können direkt Makrophagen aktivieren, was zu einer Sezernierung proinflammatorischer Zytokine führt [2].

Rheumafaktor

Bei Rheumafaktoren (RF) handelt es sich um Autoantikörper, die an die Fc-Region von Immunglobulin G (IgG) binden. RF sind meist Antikörper der Klasse IgM, manchmal auch der Klassen IgG oder IgA.

RF befinden sich im Serum von ungefähr 68,9% der RA-Patienten [8]. Das Vorhandensein von RF ist nicht ausreichend für eine Diagnose der RA, da er zum einen in einem bedeutenden Anteil der RA-Patienten nicht präsent ist, und zum anderen in Gesunden und Menschen mit anderen Krankheiten vorhanden sein kann. Nichtsdestotrotz gibt es wichtige Gründe, eine wesentliche Rolle für RF im Krankheitsgeschehen der RA anzunehmen. Zum einen befinden sich in RF-positiven Patienten Komplexe aus RF und IgG im Synovialgewebe. Diese Patienten haben oft schwerwiegendere Verlaufsformen der RA, ein höheres Auftreten von extraartikulären Komplikationen und ein höheres Sterblichkeitsrisiko. Weiterhin haben gesunde Individuen, die erhöhte Spiegel an RF vorweisen, ein höheres Risiko, in der Zukunft an RA zu erkranken [2].

Antikörper gegen citrullinierte Peptide

Antikörper gegen citrullinierte Peptide (*Anti Citrullinated Peptide Antibodies*, ACPA) sind Autoantikörper, die post-translational durch eine Konversion von Arginin in Citrullin modifiziert wurden. Das Zielprotein von ACPA kann jedes Protein darstellen – oft handelt es sich jedoch um die Strukturproteine Fillagrin, Vimentin, und Fibrin [9].

Es existiert keine direkte Evidenz, dass ACPAs eine RA verursachen. Studien legen jedoch nahe, dass sie eine RA fördern [9]. Patienten, die neben RF auch erhöhte ACPA-Spiegel aufweisen, haben vermehrt Begleiterkrankungen und einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf. Das Vorliegen von ACPA ist spezifischer für den Nachweis einer RA als das Vorliegen von RF [3,9].

Proinflammatorische Zytokine

Zu den in der RA implizierten proinflammatorischen Zytokinen gehören TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, Interferon (IFN)- γ sowie der Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*, GM-CSF). Proinflammatorische Zytokine spielen in der Pathogenese der RA eine pivotale Rolle. Sie fördern Entzündungen durch das angeborene und erworbene Immunsystem, regulieren die Spiegel von Adhäsionsmolekülen, die für die Migration von Leukozyten verantwortlich sind, verstärken die Ausschüttung von Matrix-Metalloproteinasen und aktivieren Osteoklasten. Sie beeinflussen weiterhin systemische und extra-artikuläre Entzündungen. Viele der in der RA involvierten proinflammatorischen Zytokine aktivieren und vermitteln ihre Wirkung über den Januskinase (JAK) - *Signal Transducers and Activators of Transcription* (STAT) Signalweg [2,10].

JAK-STAT Signalweg

Der JAK-STAT Signalweg ist die wesentliche intrazelluläre Signalkaskade, die das Ausmaß und die Dauer der von Zytokinen übermittelten Signale kontrollieren, die an Typ 1 und Typ 2 Zytokinrezeptoren binden [11]. Diese Rezeptoren besitzen keine intrinsische Enzymaktivität, die die Übertragung von extrazellulären Signalen in das Zellinnere ermöglichen würde. Stattdessen findet die Signalübertragung durch den JAK-STAT Signalweg statt. Der JAK-STAT Signalweg besteht aus rezeptorassoziierten zytoplasmatischen JAKs, die in der Lage sind, STAT-Proteine zu phosphorylieren und dadurch zu aktivieren.

Durch die Bindung eines Liganden an einen Zytokinrezeptor werden die Rezeptor-assoziierten JAKs aktiviert. Es folgt eine Dimerisierung und gegenseitige Phosphorylierung der Kinasen. An die phosphorylierten JAKs können nun STAT-Proteine binden. Die JAKs phosphorylieren nach der Bindung die STAT-Proteine, so dass diese ebenfalls aktiviert werden und dimerisieren. In dieser Form wandern die STAT-Dimere in den Zellkern und binden dort an die Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*, DNA), wodurch die Genexpression für die Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*, RNA) proinflammatorischer Zytokine reguliert wird [12].

Es existieren vier verschiedene JAKs (JAK1, JAK2, JAK3 und Tyrosinkinase (TYK) 2), die jeweils unterschiedliche Expressionsmuster und unterschiedliche Spezifitäten zu den Zytokinrezeptoren aufweisen. Während die ersten beiden JAK-Proteine in vielen Geweben exprimiert werden, ist die JAK3-Expression meist auf hämatopoetische (Lymphozyte) Zelllinien beschränkt, die für ein funktionierendes Immunsystem eine kritische Rolle spielen [12].

Krankheitsverlauf und Symptomatik

Krankheitsverlauf

Es gibt zunehmend Hinweise, dass die RA in drei aufeinander aufbauenden Phasen verläuft: (1) eine asymptomatische Periode, in der ein genetisches Risiko vorhanden ist, (2) eine präklinische Phase, in der mit der RA assoziierte Autoantikörper nachgewiesen werden können, die jedoch auch noch asymptomatisch ist, und (3) eine klinische Phase mit den akuten Anzeichen und Symptomen einer entzündlichen Arthritis [13].

Der Verlauf einer RA kann individuell nicht vorhergesagt werden. Typischerweise beginnt die Erkrankung schleichend, mit einer langsamen Zunahme von Anzeichen und Symptomen einer RA über Wochen und Monate. In der Regel verspürt der Patient zuerst eine Steifigkeit in einem oder mehreren Gelenken, die üblicherweise von Schmerzen bei Bewegungen und Schwellungen in den betroffenen Gelenken begleitet ist. Die Anzahl der involvierten Gelenke ist hochvariabel, aber letztendlich ist die Erkrankung polyartikulär und betrifft in der Regel mehrere, vor allem kleine, Gelenke. Die Verteilung der betroffenen Gelenke ist normalerweise symmetrisch über die beiden Körperhälften. Diese übliche Verlaufsform ist gekennzeichnet von einer andauernden und progressiven Krankheitsaktivität, die in ihrer Intensität wellenförmig zu- und abnimmt [14].

Neben der oben beschriebenen Verlaufsform existieren noch zwei weitere Verlaufsformen, die jedoch deutlich seltener auftreten [14]:

- Wiederkehrende Episoden starker Krankheitsaktivität, die von symptomfreien Perioden unterbrochen werden. Diese Verlaufsform wird als palindromischer Rheumatismus bezeichnet und findet sich meist in frühen Phasen der RA. Diese Verlaufsform endet nicht immer in einer manifesten RA; es besteht die Möglichkeit, dass die Symptome wieder verschwinden.
- Ein Aufbauen der Symptomatik wie beschrieben, mit einer Spontanremission, insbesondere in seronegativen Patienten innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Einsetzen von Symptomen. Diese Verlaufsform wird als undifferenzierte Arthritis bezeichnet und betrifft weniger als 10% der RA-Patienten; diese Form des Krankheitsverlaufs kann, muss aber nicht, in einer RA münden.

Symptomatik

Häufig sind die Symptome der RA im zeitlichen Verlauf unterschiedlich stark ausgeprägt – Zeiten mit ausgeprägter Krankheitsschwere wechseln sich mit Zeiten niedrigerer Krankheitsschwere ab – was eine Diagnose und Behandlung in der täglichen Praxis oft erschwert [14].

Die RA betrifft hauptsächlich die Synovia der Gelenke, es treten jedoch auch extra-artikuläre Symptome wie Rheumaknoten, pathologische Veränderungen der Lunge, Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sowie (weitere) systemische Begleiterkrankungen auf [15]. Eine für Patienten bei der Durchführung von täglichen Aktivitäten sehr einschränkende Symptomatik ist die Morgensteifigkeit, die oft für mehrere Stunden andauert. Diese ist ein Anzeichen jeder entzündlichen Arthritis, jedoch in der RA charakteristisch ausgeprägt [14].

Die stärkste Belastung für Patienten stellen Schmerzen, Fatigue, Funktionseinschränkungen und Depressionen dar. Schmerzen und Fatigue sind symptomatische Konsequenzen, die frühzeitig in der Erkrankung auftreten und über die Dauer der Erkrankung relativ konstant bleiben. Funktionseinschränkungen sind eine Folge der Schmerzen, Entzündungen und Gelenkschäden, die für die RA typisch sind. Sie entwickeln sich früh und verstärken sich im Laufe der Erkrankung. Die negativen psychologischen Effekte der RA scheinen der Kombination aus Schmerzen und Funktionseinschränkungen zu folgen. Trotz der aktuellen Therapieoptionen sind noch viele RA-Patienten von diesen Einschränkungen der Lebensqualität betroffen [16-17].

Chronische Schmerzen sind eine der Hauptkomponenten der Krankheitslast für RA-Patienten. Die Patienten leiden an stärkeren Schmerzen als die Allgemeinbevölkerung und erfahren ein Schmerzniveau, das mit dem von Schmerzpatienten vergleichbar ist. Höhere Schmerzniveaus korrelieren mit der Funktionseinschränkung sowie mit Depressionen, was sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Auch wenn eine Kontrolle der Schmerzen ein wichtiges Kriterium einer erfolgreichen Therapie darstellt, erfährt ein Großteil der Patienten trotz einer Therapie noch immer bedeutsame Schmerzen [17-21].

Fatigue ist ein Symptomkomplex, der sich von reiner Müdigkeit abgrenzt und auch u. a. eine bleierne Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrationsstörung und Reizbarkeit beinhaltet. Von Fatigue sind ca. 40 – 80% der RA-Patienten in klinisch relevantem Ausmaß betroffen. Viele RA-Patienten sehen die Fatigue als Hauptgrund für ihre stark eingeschränkte Lebensqualität und Funktionseinschränkungen an. Auch erwarten RA-Patienten, dass eine Reduktion der Fatigue eines der Behandlungsziele sein sollte. Die genauen Ursachen der erhöhten Fatigue sind noch nicht bekannt, aber es wurde gezeigt, dass sie stark mit Schmerzen und Depressionen korreliert [22-25].

Seit den 1980er Jahren ist bekannt, dass Funktionseinschränkungen charakteristisch für die RA sind. Während die Funktionseinschränkungen in der Anfangsphase der Erkrankung hauptsächlich auf Schmerzen, Gelenkschwellungen und der entzündlichen Synovitis beruhen, nimmt der Einfluss der strukturellen Gelenkschäden im Verlauf der Erkrankung zu. Die Funktionseinschränkungen haben einen signifikanten Einfluss auf das Leben der Patienten, da diese nicht nur darin eingeschränkt werden Alltagsaktivitäten zu bewerkstelligen, sondern auch daran gehindert werden, Freizeitaktivitäten und Hobbies nachzugehen [20-21].

Depressionen betreffen einen großen Teil der RA-Patienten. Manche Studien zeigen, dass depressive Symptome in mindestens 25% der Patienten vorhanden sind. Zusätzlich leiden viele Patienten vermehrt unter Angststörungen. Depressionen sind mit einem reduzierten Gesundheitszustand und einer geringeren Lebensqualität sowie einem höheren Schmerzniveau und einer stärkeren Fatigue verbunden [26-28].

Klassifikation der RA

ACR/EULAR-Klassifikationskriterien 2010

Es ist international anerkannter Standard, zur Definition der RA einheitliche Klassifikationskriterien einzusetzen. Dadurch wird eine standardisierte Rekrutierung in klinischen Studien ermöglicht und Vergleiche über Studien und Zentren hinweg können durchgeführt werden.

Die ACR-Klassifikationskriterien der RA von 1987 wurden hauptsächlich dafür geschaffen, Patienten mit etablierter RA von Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen abgrenzen zu können. Diese Kriterien wurden wegen ihrer fehlenden Sensitivität in früher Phase der Erkrankung kritisiert. Daher wurden im Jahr 2010 von ACR und EULAR neue Kriterien entwickelt. Das Ziel der neuen, aktuellen Kriterien ist die Identifikation von Patienten in frühen Entwicklungsstadien der Erkrankung, um die Entwicklung einer chronischen, erosiven RA – wie sie in den 1987er Kriterien berücksichtigt war – durch eine frühzeitige Therapie zu verhindern [29].

Die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien 2010 werden bei der Erstvorstellung von Patienten mit undifferenzierter Synovitis angewendet und dienen dazu:

- Jene Patienten zu identifizieren, welche ein hohes Risiko für chronische und erosive Schäden aufweisen,
- Als Basis verwendet zu werden, um die Initiierung einer Therapie mit Basistherapeutika einzuleiten,
- Nicht zu einem Ausschluss von Patienten zu führen, die in ihrer Erkrankung bereits weiter fortgeschritten sind.

Die ACR/EULAR-Kriterien können angewandt werden, sofern die zwei folgenden obligatorische Voraussetzungen erfüllt sind: (1) Vorliegen einer klinisch aktiven Synovitis (d. h. Schwellung) in mindestens einem Gelenk, festgestellt durch einen erfahrenen Untersucher und (2) Anwendung dieser Kriterien nur an jenen Patienten, in denen die Synovitis nicht durch andere Diagnosen besser erklärt werden kann. Zu den Erkrankungen, die hierzu gehören und erwogen werden sollten, zählen z. B. systemischer *Lupus erythematodes*, Psoriasis-Arthritis oder Gicht [29].

Klassifikationskriterien

Geeignete Patienten werden anhand vier weiterer Kriterien untersucht, um eine gesicherte RA-Diagnose zu stellen (Tabelle 3-1). Der Gesamtscore reicht von 0 - 10, wobei ein Score ≥ 6 Punkte einer gesicherten RA entspricht. Ein Patient, der weniger als 6 Punkte erreicht, kann zunächst nicht klassifiziert werden, eine gesicherte RA zu haben; er kann sich jedoch zu einem späteren Zeitpunkt dafür qualifizieren, falls die Kriterien konsekutiv positiv sind [29].

Tabelle 3-1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien

	Score
Zielpopulation (Wer sollte getestet werden?)	
Patienten, die mindestens ein Gelenk mit definitiver klinischer Synovitis (Schwellung) ^a vorweisen. Patienten, deren Synovitis nicht besser durch andere Erkrankungen erklärt werden kann ^b .	
Klassifikationskriterien für eine RA	
Score-basierter Algorithmus: Scores der Kategorien A-D müssen addiert werden; ein Score von $\geq 6/10$ ist obligatorisch, um einen Patienten mit gesicherter RA zu klassifizieren ^c .	
A: Beteiligte Gelenke ^d	
• 1 großes Gelenk ^e	0
• 2 - 10 große Gelenke	1
• 1 - 3 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke) ^f	2
• 4 - 10 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	3
• > 10 Gelenke (mindestens 1 kleines Gelenk) ^g	5
B: Serologie (mindestens 1 Testresultat wird für eine Klassifizierung benötigt) ^h	
• Negativer RF <i>und</i> negativer ACPA Status	0
• Niedrig-positiver RF <i>oder</i> niedrig-positiver ACPA Status	2
• Hoch-positiver RF <i>oder</i> hoch-positiver ACPA Status	3
C: Akut-Phase-Proteine (mindestens 1 Testresultat wird für eine Klassifizierung benötigt) ⁱ	
• Normaler CRP <i>und</i> normale BSG	0
• Abnormaler CRP <i>oder</i> abnormale BSG	1
D: Dauer der Symptome ^j	
• < 6 Wochen	0
• ≥ 6 Wochen	1
<p>a: Die Kriterien zielen darauf ab, Patienten bei Erstkontakt zu klassifizieren. Zusätzlich sollten Patienten mit einer erosiven Erkrankung, die typisch für RA ist, und eine Krankengeschichte haben, die die 2010er Kriterien erfüllt, als an RA erkrankt klassifiziert werden. Patienten mit einer langandauernden Erkrankung, einschließlich derer, deren Krankheit inaktiv ist (mit oder ohne Behandlung), sollten als an RA erkrankt klassifiziert werden, sofern sie zuvor die 2010 Kriterien, basierend auf retrospektiv verfügbaren Daten, erfüllt haben.</p> <p>b: Die Differentialdiagnose kann sich zwischen Patienten unterscheiden, kann jedoch z. B. systemische <i>Lupus erythematoses</i>, Psoriasis-Arthritis oder Gicht einschließen. Wenn unklar ist, welche der Differentialdiagnosen verwendet werden soll, sollte ein erfahrener Rheumatologe hinzugezogen werden.</p> <p>c: Auch wenn Patienten mit einem Score von $< 6/10$ nicht als an RA erkrankt klassifiziert werden können, kann ihr Status zu einem späteren Zeitpunkt überprüft werden, und die Kriterien können sich über die Zeit kumulativ erfüllen.</p> <p>d: Eine Beteiligung der Gelenke bezieht sich auf alle bei Untersuchung geschwollenen oder druckschmerzhaften Gelenke, die durch die Feststellung einer Synovitis durch Bildgebung bestätigt werden können. Fingerendgelenke, die ersten Großzehengrundgelenke und die ersten Daumensattelgelenke sind von einer Untersuchung ausgeschlossen. Die Kategorien der Gelenkverteilung werden definiert durch den Ort und die Anzahl involvierter Gelenke; eine Platzierung in der höchsten Kategorie ist möglich basierend auf dem Muster der Gelenkverteilung.</p> <p>e: „Große Gelenke“ bezieht sich auf Schultern, Ellenbogen, Hüft-, Knie- und Sprunggelenke.</p>	

f: „Kleine Gelenke“ bezieht sich auf die Fingergrundgelenke 1-5, Fingermittelgelenke 1-5, das zweite bis fünfte Zehengrundgelenk, Großzehenmittelgelenke und Handgelenke.

g: In dieser Kategorie muss mindestens eines der beteiligten Gelenke ein kleines Gelenk sein; die anderen Gelenke können eine Kombination großer und zusätzlicher kleiner Gelenke einschließen, sowie andere Gelenke, die nicht spezifisch an anderer Stelle aufgezählt wurden (z. B. Kiefergelenk, Schulterreckgelenk, mediales Schlüsselbeingelenk, etc.)

h: „Negativ“ bezieht sich hier auf IU-Werte, die weniger als oder gleich dem oberen Grenzwert (ULN) für das Labor und das Assay sind. „Niedrig-positiv“ bezieht sich auf IU-Werte, die höher als das ULN, jedoch ≤ 3 -mal dem ULN für Labor und Assay sind. „Hoch-positiv“ bezieht sich auf IU-Werte, die > 3 -mal dem ULN für Labor und Assay sind. Wenn der RF-Status nur als positiv oder negativ bekannt ist, sollte positiv als niedrig-positiv gewertet werden.

i: „Normal/abnormal“ wird durch den lokalen Laborstandard bestimmt.

j: „Dauer der Symptome“ bezieht sich auf die vom Patienten berichtete Dauer der Anzeichen oder Symptome einer Synovitis (z. B. Schmerz, Schwellung) der Gelenke, die zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch bedeutsam sind, unabhängig vom Behandlungsstatus.

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach [29].

Da der Erstkontakt mit Patienten auch in späteren Stadien stattfinden kann, existieren weitere Kriterien, die u. a. das Vorhandensein von Erosionen aufgreifen. Folgende Patientengruppen werden somit berücksichtigt [29]:

- Patienten, die Erosionen vorweisen können, die typisch für eine RA sind, werden als RA-Patienten klassifiziert,
- Patienten mit lang andauernder Erkrankung, entweder aktiv oder inaktiv, können, basierend auf retrospektiv verfügbaren Daten, mit gesicherter RA klassifiziert werden, wenn sie bereits zu einem früheren Zeitpunkt die Klassifikationskriterien erfüllt haben,
- Patienten in einem frühen Krankheitsstadium, die die Kriterien bei Erstvorstellung noch nicht erfüllen, können diese später erfüllen, wenn die Krankheit voranschreitet.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die RA stellt die chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung mit der höchsten Prävalenz dar; für Deutschland wurde konsistent eine 1-Jahresprävalenz von 0,5 – 0,8% innerhalb der erwachsenen Bevölkerung publiziert [30-32]. Der höchste Anteil von Patienten mit RA lag in den Altersgruppen zwischen 71 – 80 Jahren (28,6%), gefolgt von den Altersgruppen 61 – 70 Jahren (24,4%) und 51 – 60 Jahre (21,5%) [8,33]. Frauen sind deutlich häufiger von RA betroffen als Männer: Gemäß Kerndokumentation beträgt der Anteil betroffener Frauen an der Gesamtpopulation 75,1% [8].

Baricitinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (sowohl cDMARDs, als auch bDMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX eingesetzt werden [34].

Baricitinib deckt somit die Zweit- und Drittlinientherapie erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA ab. Im Rahmen dieses Nutzendossiers wurde das oben genannte Anwendungsgebiet in zwei separate Anwendungsgebiete unterteilt: Anwendungsgebiet A, welches die Zweitlinientherapie darstellt, sowie Anwendungsgebiet B, welches die Drittlinientherapie darstellt (Abschnitt 3.1).

Anwendungsgebiet B

Da Anwendungsgebiet B die Drittlinientherapie darstellt, umfasst es Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber einem oder mehreren **bDMARDs** gezeigt haben.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die RA stellt die chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung mit der höchsten Prävalenz dar. Für Deutschland wurde konsistent eine 1-Jahresprävalenz von 0,5 – 0,8% innerhalb der erwachsenen Bevölkerung publiziert, was für das Jahr 2016 einer Anzahl von 342.208 – 547.532 erwachsenen RA-Patienten in Deutschland entspricht [30-32]. Schätzungsweise 68,7% dieser Patienten leiden an mittelschwerer bis schwerer RA [8,33].

Aufgrund der Chronizität der Erkrankung mit einem Einsetzen der Erkrankung typischerweise um die 40 Jahre ist naturgemäß ein höherer Altersschnitt zu beobachten: Der höchste Anteil von Patienten mit RA lag in der Altersgruppe 71 – 80 Jahre (28,6%), gefolgt von den Altersgruppen 61 – 70 Jahre (24,4%) und 51 – 60 Jahre (21,5%) [8,33]. Frauen sind deutlich häufiger von RA betroffen als Männer, wobei gemäß Kerndokumentation der Anteil betroffener Frauen an der Gesamtpopulation 75,1% beträgt, was den Angaben aus der Literatur entspricht [2].

Die RA betrifft hauptsächlich die Synovia der Gelenke, es treten jedoch auch extra-artikuläre Symptome, wie Rheumaknoten, pathologische Veränderungen der Lunge, Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sowie (weitere) systemische Begleiterkrankungen auf [15]. Eine für Patienten bei der Durchführung von täglichen Aktivitäten sehr einschränkende Symptomatik ist die Morgensteifigkeit, die oft für mehrere Stunden andauert und in der RA charakteristisch ausgeprägt ist [14].

Die stärkste Belastung für Patienten stellen Schmerzen, Fatigue, Funktionseinschränkungen und Depressionen dar. Schmerzen und Fatigue sind symptomatische Konsequenzen, die frühzeitig in der Erkrankung auftreten und über die Dauer der Erkrankung relativ konstant bleiben. Funktionseinschränkungen sind eine Folge der Schmerzen, Entzündungen und Gelenkschäden, die für die RA typisch sind. Sie entwickeln sich früh und verstärken sich im Laufe der Erkrankung. Die negativen psychologischen Effekte der RA scheinen der Kombination aus Schmerzen und Funktionseinschränkungen zu folgen. Trotz der aktuellen Therapieoptionen sind noch viele RA-Patienten von diesen Einschränkungen der Lebensqualität betroffen [16-17].

Therapie der rheumatoiden Arthritis

Die EULAR hat Empfehlungen für die Behandlung der RA entwickelt [35] und seitdem zweimal (2013 und 2016) aktualisiert [36-37]. Die deutsche S1-Leitlinie zur medikamentösen Behandlung der rheumatoiden Arthritis basiert auf diesen Empfehlungen [38]. Die Empfehlungen werden im Folgenden wiedergegeben.

Behandlungsziel

Das primäre Ziel der Behandlung der RA ist die Maximierung der langfristigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies wird erreicht durch eine Kontrolle der Symptome, der Prävention von strukturellen Schäden, eine Normalisierung der körperlichen Funktion sowie der Teilhabe am sozialen Leben und an der Arbeit.

Um diese Ziele zu erreichen wird bei der Behandlung der RA die Remission (insbesondere in der frühen RA) oder das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität (hauptsächlich bei längerfristiger Erkrankung) angestrebt [35,39]. Die klinische Remission ist definiert als die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen signifikanter entzündlicher Krankheitsaktivität [40].

Das ACR und die EULAR haben kürzlich neue Remissionskriterien entwickelt, die auf einem Booleschen Ansatz oder einem Indexansatz beruhen und die Kriterien des *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) oder des *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) verwenden (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Einteilung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis

Komponenten		Trennpunkte			
		Krankheitsaktivität			
		Remission	gering	moderat	hoch
DAS28-ESR	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke (von 28) ESR (mm) Gesundheitszustand 	< 2,6	≥ 2,6 bis < 3,2	≥ 3,2 bis ≤ 5,1	> 5,1
DAS28-CRP	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke (von 28) CRP (mg/dl) Gesundheitszustand 	< 2,6	≥ 2,6 bis < 3,2	≥ 3,2 bis ≤ 5,1	> 5,1
SDAI	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke (von 28) PtGADA (cm) PhGADA (cm) CRP (mg/dl) 	≤ 3,3	> 3,3 bis 11	> 11 bis ≤ 26	> 26
CDAI	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke (von 28) PtGADA (cm) PhGADA (cm) 	≤ 2,8	> 2,8 bis 10	> 10 bis ≤ 22	> 22

Komponenten	Trennpunkte				
	Krankheitsaktivität				
	Remission	gering	moderat	hoch	
ACR-EULAR Remission 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Index: SDAI, CDAI • Boolean: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke (von 28) ○ PtGADA (cm) ○ PhGADA (cm) ○ CRP (mg/dl) 	SDAI \leq 3,3 CDAI \leq 2,8 Boolean gesamt \leq 1	-	-	-
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: modifiziert nach [15].					

Weiterhin ist es von hoher Wichtigkeit, das strukturelle Voranschreiten der Erkrankung zu evaluieren. Die Behandlung der RA sollte strukturelle Veränderungen verhindern oder aufhalten und dadurch körperliche Einschränkungen minimieren oder umkehren [15].

Da den klinischen Ausprägungen und Symptomen der RA Entzündungsprozesse zugrunde liegen, zielt ein Großteil der Behandlung auf deren Umkehr ab. Die Behandlung der RA verfolgt einen strategischen Ansatz, in dem eine regelmäßige Überprüfung der Krankheitsaktivität zu Therapieanpassungen oder Medikamentenwechseln im Rahmen der gemessenen Krankheitsaktivität führt (bekannt als *Treat-To-Target-Prinzip*). Falls eine Entzündung frühzeitig im Verlauf der Erkrankung (*Window of Opportunity*) verringert werden kann, werden Schäden und eine Krankheitsprogression verhindert. Dieses Prinzip ist in der Rheumatologie unter dem Begriff *Hit Hard and Early* bekannt – möglichst frühzeitig sollen so krankheitsmodifizierende Medikamente, die Klasse der Basistherapeutika, initiiert werden (s. u.). Weiterführend wird die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert und Spätfolgen können im Verlauf vermieden werden [40].

Zur Messung der Krankheitsaktivität werden vornehmlich Instrumente verwendet, die die Anzahl (druck-)schmerzhafter bzw. geschwollener Gelenke einschließen. Sofern nach drei Monaten eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht wird oder eine ca. 80%ige Verbesserung des SDAI oder CDAI eintritt, ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass das Behandlungsziel einer Remission oder zumindest niedrigen Krankheitsaktivität sechs Monate nach Therapiebeginn erreicht wird [41]. Wenn die Verbesserung nach drei Monaten nur gering ist, sollte die Behandlung angepasst werden. Gleichmaßen sollte die Therapie überprüft werden, wenn das Ziel einer niedrigen Krankheitsaktivität oder einer Remission nach sechs Monaten nicht erreicht ist. Eine mögliche Eskalation der Therapie muss jedoch immer vor dem Hintergrund der individuellen Patientensituation und potentieller Nebenwirkungen betrachtet werden [40].

Aktuelle Therapieoptionen

DMARDs bekämpfen die Entzündung und müssen, per Definition, ein Fortschreiten der strukturellen Schädigungen mindern. Nichtsteroidale Antiphlogistika, die Schmerzen und Steifigkeit reduzieren und/oder die körperliche Funktion verbessern, haben keine Auswirkungen auf die Gelenkschäden und sind somit nicht krankheitsmodifizierend. Glukokortikoide zeigen rapide symptomatische und krankheitsmodifizierende Effekte, führen jedoch bekanntermaßen zu schweren langfristigen Nebenwirkungen [42].

Es existieren zwei Klassen von DMARDs: synthetische und biologische. Synthetische DMARDs werden seit kurzem weiter unterteilt in konventionelle synthetische (*Conventional Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*, csDMARD) oder zielgerichtete synthetische DMARDs (*Targeted Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*, tsDMARD) [43]. Die Verwendung von csDMARDs hat sich empirisch entwickelt und ihre Wirkmechanismen werden häufig noch nicht vollständig verstanden. Im Gegensatz dazu wurden die tsDMARDs entwickelt, um spezifische Signalwege zu beeinflussen, die an der Entstehung der Entzündung beteiligt sind. Hierzu gehören die JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib.

csDMARDs und Glukokortikoide

Nach den Empfehlungen der EULAR soll eine Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Basistherapeutika sofort begonnen werden, sobald eine RA diagnostiziert wurde. Diese Behandlung soll mit csDMARDs, idealerweise MTX, begonnen werden [36].

Es wurde gezeigt, dass Glukokortikoide in Kombination mit MTX zusätzlichen strukturellen Schutz liefern im Vergleich zu MTX allein [44]. Verabreichte Glukokortikoide sollten ausgeschlichen und innerhalb von sechs Monaten gestoppt werden, sofern csDMARDs zu einer klinisch relevanten Verbesserung geführt haben [36]. Bei der Wahl des csDMARD wird MTX als Ankermedikation gesehen, das auch die Wirksamkeit von bDMARDs optimiert. Aktuell ist jedoch noch nicht klar, ob MTX den anderen csDMARDs klinisch oder bei den Auswirkungen auf die Struktur, d. h. bezüglich der Verlangsamung der radiologischen Progression, überlegen ist [36]. Die weiteren csDMARDs umfassen Sulfasalazin, Leflunomid und (für leichte Verlaufsformen der RA) Hydroxychloroquin oder Chloroquin (die beiden Letztgenannten sind eigentlich Anti-Malaria-Medikamente und haben nur geringe Effekte auf die Struktur) [45]. Sollte eine Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber MTX bestehen, sollten Leflunomid oder Sulfasalazin Bestandteil der ersten Behandlungsstrategie sein. In manchen Ländern wird weiterhin parenterales Gold verabreicht, welches jedoch bedeutende Nebenwirkungen haben kann [46]. Auch die deutsche S1-Leitlinie zur Behandlung der RA empfiehlt parenterales Gold, bemerkt aber auch, dass dessen Wertigkeit als Alternativpräparat umstritten ist. Konsequenterweise wird parenterales Gold aufgrund der zunehmend geringeren Erfahrungen der Anwender nur noch in zweiter Linie als Alternativ-DMARD empfohlen [38].

Falls der erste Behandlungszyklus scheitert, empfehlen die EULAR-Leitlinien eine Stratifizierung der Behandlung anhand von Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf. Diese Risikofaktoren umfassen beispielsweise eine hohe Krankheitsaktivität trotz einer vorangegangenen Therapie, das Vorhandensein von Autoantikörpern und das frühe Auftreten von Gelenkschäden im Röntgenbild [36]. Patienten, bei denen diese oder andere Risikofaktoren vorhanden sind, sollten nach Versagen des ersten Behandlungszyklus ein bDMARD erhalten, während Patienten ohne Risikofaktoren ein anderes csDMARD in Kombination mit Glukokortikoiden erhalten sollten [36].

bDMARDs

Die derzeit verfügbaren bDMARDs zur Behandlung der RA haben fünf verschiedene Wirkmechanismen: Inhibition des Tumornekrosefaktors- α , Inhibition von IL-6, Inhibition der T-Zell-Costimulation und B-Zell-Depletion sowie Inhibition von IL-1.

Bei den TNF- α -Inhibitoren sind aktuell fünf Wirkstoffe zugelassen: einer zur intravenösen (i. v.) Anwendung (Infliximab) und vier zur subkutanen (s. c.) Injektion (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab). Etanercept ist ein TNF- α -Rezeptor Fusionsprotein, während die anderen Wirkstoffe monoklonale Antikörper oder Fragmente monoklonaler Antikörper (Certolizumab-Pegol) sind.

Die Inhibition von IL-6 wird durch den Wirkstoff Tocilizumab erreicht, ein humanisierter monoklonaler Antikörper der gegen den IL-6-Rezeptor gerichtet ist. Abatacept ist der einzige aktuell für die Behandlung der RA zugelassene Wirkstoff zur Blockade der T-Zellen-Costimulation. Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der als einziger Wirkstoff gegen B-Zellen gerichtet ist.

Diese mechanistisch unterschiedlich wirkenden Substanzen scheinen eine ähnliche Wirksamkeit zu haben. Trotz der vier unterschiedlichen Wirkmechanismen führen diese Substanzen zu ähnlichen Responderaten, die mit der Anzahl der RA-Vortherapien abnimmt [47]. Diese Tatsache lässt vermuten, dass diese Substanzen ihre Wirksamkeit alle über die Beeinflussung eines gemeinsamen Ziels vermitteln: die proinflammatorische Zytokinproduktion [48].

Alle bDMARDs zeigen eine erhöhte Wirksamkeit in Kombination mit MTX und vermutlich auch, wenn sie mit den anderen csDMARDs kombiniert werden [49]. Mit Ausnahme von Tocilizumab (s. u.) hat bisher kein bDMARD in der Monotherapie eine konsistente statistisch signifikante klinische (z. B. Entzündungsmarker, Anzahl geschwollener Gelenke) oder funktionale (z. B. Mobilität, Bewältigung von Alltagsaufgaben) Überlegenheit gegenüber MTX gezeigt [15]. Ein Voranschreiten struktureller Schäden wird stärker durch eine bDMARD-Monotherapie als durch eine MTX-Monotherapie bekämpft, jedoch nicht so stark wie mit den Kombinationstherapien. Weiterhin haben Kombinationstherapien aus bDMARDs und MTX eine klinische und funktionale Überlegenheit gegenüber einer bDMARD-Monotherapie gezeigt [15]. Sofern jedoch eine bDMARD-Monotherapie verabreicht werden muss, bedingt durch Intoleranz gegenüber csDMARDs, wäre Tocilizumab das Biologikum der Wahl, da es eine bessere Wirksamkeit als eine Monotherapie mit TNF- α -Inhibitoren, sowie eine geringfügig bessere Wirksamkeit als MTX, aufweist [15].

Die klinische und strukturelle Wirksamkeit ist zwischen den verschiedenen bDMARDs vergleichbar, was in Meta-Analysen und direkten Vergleichsstudien nachgewiesen wurde [47]. Wenn ein Patient sein Behandlungsziel mit einem bDMARD (zusammen mit MTX) nicht erreicht, kann zu einem anderen bDMARD oder einem tsDMARD gewechselt werden [36]. Auch ein Wechsel von einem TNF- α -Inhibitor zu einem anderen nach Therapieversagen scheint in der Wirksamkeit vergleichbar mit dem Wechsel zu einem bDMARD mit einem anderen Wirkprinzip. Es ist anzumerken, dass Rituximab in den meisten Leitlinien erst nach Versagen anderer bDMARDs empfohlen wird [15].

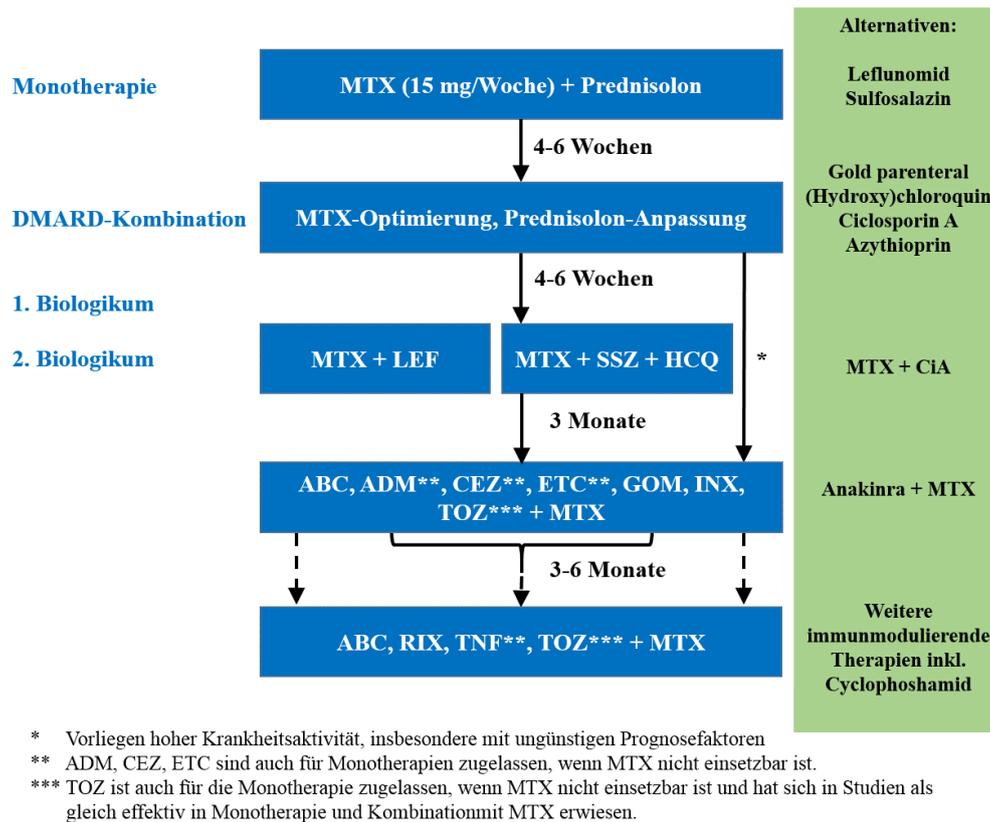
Targeted Synthetic DMARDs

Baricitinib gehört, wie Tofacitinib, zur neuen Klasse der JAK-Inhibitoren. Ihrem Wirkmechanismus liegt eine direkte Blockade des JAK-STAT Signalwegs über eine spezifische Inhibition verschiedener JAKs zu Grunde, weshalb diese Substanzen als tsDMARDs bezeichnet werden. Durch die Inhibition des JAK-STAT Signalwegs können eine Vielzahl unterschiedlicher, mit der RA assoziierter, Zytokin-Signalwege beeinflusst werden. Dies führt zu einer signifikanten Reduktion von Entzündungen, und der übersteigerten Aktivität des Immunsystems [50].

Tofacitinib wurde bereits in dem Update der EULAR-Empfehlungen zur Therapie der RA erwähnt. In dem aktuellen Update (2016) der EULAR-Empfehlungen stehen die beiden JAK-Inhibitoren auf gleicher Höhe mit den bDMARDs [37].

Therapieanpassung

Nachdem eine Remission oder niedrige Krankheitsaktivität über die Therapie erreicht wurde, gilt es, diese Effekte im weiteren Therapieverlauf zu erhalten. Die Erhaltung eines guten *Outcomes* wird die körperliche Funktion und Lebensqualität weitestgehend normalisieren oder zumindest steigern. Wenn eine Remission (oder niedrige Krankheitsaktivität) auf einem bDMARD über einen längeren Zeitraum beibehalten wird (in der Regel über sechs Monate), kann der Behandler die verabreichte Therapie anpassen. Zuerst sollten Glukokortikoide reduziert und innerhalb von sechs Monaten abgesetzt werden. Für Therapien mit einem bDMARD ist das Risiko eines Krankheitsschubes („*Flare*“) nach Halbierung der Dosis oder Verdopplung der Zeit zwischen Verabreichungen niedrig. Ein komplettes Absetzen der Therapie führt oft zu Schüben der Krankheitsaktivität; die Rate an Schüben nimmt jedoch mit zunehmend niedrigerer Krankheitsaktivität und längerem Andauern eines erreichten Behandlungsziels ab [15]. Falls ein Krankheitsschub einsetzt, reagieren Patienten in der Regel sehr gut auf eine erneute Verabreichung der abgesetzten Substanz. Jedoch erreichen mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen mehr als 10% der Patienten nicht mehr ihren zuvor erreichten Krankheitsstatus. Daher birgt das abrupte Absetzen eines bDMARDs die Gefahr der permanenten Verschlechterung des Krankheitsstatus und kann daher als unethisch betrachtet werden. Aus diesem Grund wird in der Literatur ein graduelles Ausschleichen, statt eines abrupten Absetzens, empfohlen [15].



Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: modifiziert nach [38].

Abbildung 1: Algorithmus zur Behandlung der RA aus der S1-Leitlinie der DGRh

Baricitinib in der Therapie der RA

Trotz einer Vielzahl an Therapiemöglichkeiten gibt es, insbesondere für Patienten mit schwerem Erkrankungsverlauf, aktuell immer noch einen hohen Bedarf an weiteren Therapieoptionen [51].

Konventionelle Basistherapeutika sind mit einigem Erfolg verwendet worden, jedoch bestehen oft Verträglichkeitsprobleme bei der Gabe von MTX: Ungefähr 40% der mit MTX behandelten Patienten leiden unter gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, und Unterleibsschmerzen) [52-54]. Lebertoxizität wird häufig und Lungentoxizität gelegentlich beobachtet [55]. Vielfach werden niedrige Dosen Kortikosteroide mitverabreicht; der Langzeitnutzen ist jedoch unsicher [56] und die Toxizität sowie eine frühzeitige Mortalität steigen mit kumulativer Steroiddosis an [57-58].

Biologische Basistherapeutika können Schmerzen und Schwellungen lindern sowie das Gelenk gegen strukturelle Schäden schützen. Nichtsdestotrotz erreicht ein Großteil der Patienten in klinischen Studien keine klinische Remission oder eine 50%ige Verbesserung der ACR-Kriterien (ACR50) [47,59]. Während der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren erreichen ca. 30% der Patienten keine 20%ige Verbesserung der ACR-Kriterien (ACR20) (*Primary Failure*), und noch mehr Patienten verlieren den erreichten Behandlungserfolg wieder (*Secondary Failure*). Grund hierfür ist unter anderem die Bildung von Autoantikörpern, die gegen die bDMARDs gerichtet sind [60]. Die Therapietreue bei bDMARDs beträgt nur ca. 60% über einen Zeitraum von ein bis zwei Jahren, was häufig dazu führt, dass die Behandlung wieder geändert werden muss [61]. Je nach bDMARD kann das Risikoprofil des Medikaments Reaktionen an der Einstichstelle, ein erhöhtes Auftreten von Infektionen, eine Reaktivierung einer Tuberkulose oder viraler Infektionen, gastrointestinale Perforationen, andere Autoimmunerkrankungen, sowie eine erhöhte Inzidenz von Malignitäten umfassen [62].

Aus den genannten Gründen durchlaufen viele Patienten eine Therapie mit Medikamenten verschiedenster Wirkmechanismen. Eine unzureichende Behandlung und die damit verbundenen irreversiblen Gelenkschäden, die klinische Symptomatik und auftretenden Begleiterkrankungen führen zu einer verschlechterten Lebensqualität, Behinderungen, Arbeitslosigkeit und erhöhter Sterblichkeit. Selbst in Patienten, die eine scheinbar ausreichende Kontrolle der Anzeichen und Symptome der RA durch eine Therapie mit cDMARDs und/oder Biologika erreichen, kann die Erkrankung voranschreiten [3,60]. Ungefähr 80% aller mit RA diagnostizierten Patienten berichten von Einschränkungen, 35% von einer Erwerbsunfähigkeit und alle tragen das Risiko einer Verringerung der Lebenserwartung [63-65].

Dementsprechend besteht ein erheblicher Bedarf für weitere Therapieoptionen der RA. Mit Baricitinib steht Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die ein unzureichendes Ansprechen auf konventionelle und/oder biologische DMARDs gezeigt haben, ein Medikament mit einem neuen Wirkmechanismus zur Verfügung.

Baricitinib ist das erste in der EU zugelassene tsDMARD. Baricitinib gehört zur pharmakologischen Klasse der JAK-Inhibitoren. Die JAK Familie besteht aus den vier Tyrosinkinase JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2, die an der Signaltransduktion vieler proinflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt sind und unter anderem bei der Pathogenese der RA eine wichtige Rolle spielen [66]. Die Wirkung von Baricitinib beruht auf dem neuartigen Konzept der selektiven Inhibition der Enzyme JAK1 und JAK2, mit niedrigerer Potenz gegenüber JAK3 und TYK2 [67]. Durch die selektive Inhibition der JAK1/JAK2-Signale können eine Vielzahl unterschiedlicher, mit der RA assoziierter, Zytokin-Signalwege, wie u. a. GM-CSF, IL-6, IL-12, IL-23 und IFN- γ , beeinflusst werden. Dies führt zu einer signifikanten Reduktion der gesteigerten Aktivität und Proliferation von Schlüsselzellen des Immunsystems, wie T- und B-Zellen und somit zu einer Reduktion der Entzündungen [50,68].

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib wurde in einem robusten und umfassenden klinischen Programm auf verschiedenen Ebenen des Behandlungspfads evaluiert. Das Studien-Programm umfasste vier pivotale Phase-III-Studien über verschiedene Patientenpopulationen hinweg. Baricitinib ist das erste RA-Medikament, welches in Kombination mit MTX Überlegenheit gegenüber Adalimumab, einem der führenden Therapiestandards der Biologikatherapie, zeigt, was in der pivotalen *Head-to-Head* Studie RA-BEAM (JADV) demonstriert wurde [34].

In allen vier Phase-III-Studien wurden der primäre Endpunkt ACR20 (nach sowohl 12 Wochen als auch 24 Wochen der Behandlung) und die meisten sekundären Endpunkte erreicht. Baricitinib 4 mg zeigte verglichen mit Placebo und jedem aktivem Komparator schnelle und anhaltende Verbesserungen für relevante Endpunkte im RA Therapiekontinuum und für verschiedene Patientenpopulationen [34].

In der direkten Vergleichsstudie **RA-BEAM** (I4V-MC-JADV) mit Patienten, die inadäquat auf MTX angesprochen haben (*MTX-Inadequate Responder* (IR)), zeigte die Behandlung mit Baricitinib 4 mg einmal täglich eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Adalimumab, beides verabreicht in Kombination mit MTX, bei relevanten Wirksamkeitsendpunkten, einschließlich Anzeichen und Symptome, Krankheitsaktivität, körperliche Funktionsfähigkeit und durch Patienten berichteten Endpunkte (*Patient Reported Outcomes*, PROs). Zusätzlich gab es klare Nachweise, dass Baricitinib 4 mg die Progression der Gelenkschäden inhibiert. Unter anderem zeigte Baricitinib 4 mg eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Adalimumab hinsichtlich [34]:

- Den **ACR20/50** Responderaten in Woche 12, 24 und 52 sowie **ACR70** Responderaten in Woche 12 und 24. Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant und klinische Verbesserungen wurden bereits in Woche 1 im Vergleich zu Placebo und bereits in Woche 8 im Vergleich zu Adalimumab gesehen.
- Den ACR Komponenten **Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten** (*Patient's Global Assessment of Disease Activity*, PtGADA), **Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt** (*Physician's Global Assessment of Disease Activity*, PhGADA) und **Erhebung der Schmerzen durch den Patienten** (*Patient Assessment of Pain*, PAP) gegenüber dem Ausgangswert über 52 Wochen, mit statistisch signifikanten Unterschieden. Dies zeigt konsistente klinische Verbesserungen für die Behandlung mit Baricitinib sowohl aus der Perspektive des Arztes als auch des Patienten.
- Der **körperlichen Funktionsfähigkeit** (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI) in Woche 12, 24 und 52; diese Verbesserungen waren klinisch bedeutsam verglichen mit Adalimumab in Woche 24 gemessen an dem Anteil der Patienten, die den für den HAQ-DI geringsten klinisch relevanten Unterschied (*Minimal Clinically Important Difference*, MCID) für die zwei Cut-off Werte von $\geq 0,22$ oder $\geq 0,3$ erreichten oder übertrafen.

- Einer Reihe von PROs einschließlich der **Reduktion der medianen Dauer der Morgensteifigkeit** in den sieben Tagen vor Woche 12 und der **schwersten Müdigkeit**.
- Der **Remissionsraten** und **Inhibition von strukturellen Gelenkschäden** (*modified Total Sharp Score*, mTSS), die für Baricitinib und Adalimumab vergleichbar waren.
- Der **physischen Summenskala** (*Physical Component Score*, PCS) des **Short Form 36** (SF-36) in Woche 12, 24 und 52.
- Des *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels* (**EQ-5D-5L**, UK Algorithmus) in Woche 52 und der **EQ-5D-5L visuellen Analogskala** (VAS) in Woche 12, 24 und 52.

Adalimumab wurde in der Studie RA-BEAM (JADV) gemäß der zugelassenen Dosis mit MTX-Hintergrundmedikation gegeben. Dieses Anwendungs-Setting wird generell für am wirksamsten befunden und zeigt damit die optimale Verwendung von Adalimumab.

In der **RA-BUILD** Studie (I4V-MC-JADX) bei Patienten mit unzureichendem csDMARD-Ansprechen (csDMARD-IR), war Baricitinib in der 4 mg-Dosis Placebo in mehreren Endpunkten überlegen, einschließlich:

- Der **Remission** und **niedrigen Krankheitsaktivität** gemessen durch **DAS28-hsCRP** (*Disease Activity Score high sensitivity C-Reactive Protein*), **CDAI** und **SDAI** zu allen Zeitpunkten bis Woche 24, mit statistisch signifikanten Unterschieden.
- Der **Inhibierung der Progression struktureller Gelenkschädigung** in Woche 24, mit statistisch signifikantem Unterschied.
- Der **körperlichen Funktionsfähigkeit** (HAQ-DI) in Wochen 12 und 24; diese Verbesserungen waren statistisch signifikant und klinisch relevant verglichen mit Placebo in den Wochen 12 und 24, gemessen an dem Anteil der Patienten, die den für den HAQ-DI MCID für die zwei Cut-off-Werte von $\geq 0,22$ und $\geq 0,3$ erreichten oder übertrafen.
- Der **Verbesserung der Dauer der Morgensteifigkeit** in den sieben Tagen vor Woche 12; diese Verbesserungen wurden bereits in Woche 2 für Dauer der Morgensteifigkeit der Gelenke mit Baricitinib 4 mg erreicht. Diese Verbesserungen wurden über 12 Wochen aufrechterhalten.

In der **RA-BEACON** Studie (I4V-MC-JADW) bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf bDMARDs, einschließlich mindestens eines TNF- α -Inhibitors, war Baricitinib Placebo hinsichtlich mehrerer Endpunkte überlegen, einschließlich:

- Der **Remission** oder **niedrige Krankheitsaktivität** definiert durch DAS28-hsCRP, SDAI und CDAI in Woche 12 und 24 für Baricitinib 4 mg, mit statistisch signifikantem Unterschied.
- Der **körperlichen Funktionsfähigkeit** (HAQ-DI) in Woche 12 und Woche 24; diese Verbesserungen waren klinisch relevant verglichen mit Placebo in den Wochen 12 und 24, gemessen an dem Anteil der Patienten, die den für den HAQ-DI MCID für die zwei Cut-off-Werte von $\geq 0,22$ und $\geq 0,3$ erreichten oder übertrafen.

In der **RA-BEACON** Studie hatten 27% der Patienten ≥ 3 bDMARDs erhalten (einschließlich TNF- α -Inhibitoren und anderer Biologika), was eine gegenüber Biologika-Therapie refraktäre RA-Patientenpopulation repräsentiert. Die signifikanten Verbesserungen, die in RA-BEACON beobachtet wurden, demonstrieren die Wirksamkeit von Baricitinib in einer Behandlungs-refraktären Patientenpopulation mit begrenzten Behandlungsoptionen.

Des Weiteren demonstrierte Baricitinib eine anhaltende Wirksamkeit bei Patienten, die in die **Langzeit-Erweiterungsstudie RA-BEYOND** (I4V-MC-JADY) eingeschlossen wurden, wobei die Wirksamkeit über weitere 48 Wochen Behandlung aufrechterhalten wurde. Zum Beispiel hielt die Mehrheit (85%) der Patienten mit Baricitinib 4 mg Behandlung, die eine klinisch relevante HAQ-DI Verbesserung an Woche 52 der Studie RA-BEAM (JADV) erreichten und die Behandlung mit Baricitinib 4 mg in RA-BEYOND fortsetzten, diese klinisch relevante Verbesserung 48 Wochen nach Eintritt in RA-BEYOND aufrecht.

Im Hinblick auf das mit Baricitinib durchgeführte Studienprogramm unterstützen die Sicherheitsdaten ein günstiges Nutzen-/Risiko-Profil, ähnlich dem anderer Biologika. Baricitinib wird generell gut toleriert und weist niedrige Diskontinuitätsraten auf. Es wurde kein erhöhtes Risiko für Malignität, schwerwiegende/opportunistische Infektionen oder gastrointestinale Perforationen verglichen mit Placebo oder aktiven Komparatoren gezeigt. Unter Baricitinib war keine Zunahme des Risikos schwerwiegender Infektionen zu beobachten, weder in Mono- noch Kombinationstherapie. Bedeutsam ist, dass die gesehenen erhöhten Gesamtfektionsraten primär durch nicht-schwerwiegende Infektionen getrieben sind. *Herpes zoster* ist ein unerwünschter Effekt der Baricitinib Behandlung, allerdings waren die Raten nicht signifikant höher als unter MTX oder Adalimumab im klinischen Programm für Baricitinib. Die klinische Präsentation der beobachteten *Herpes zoster* Fälle war unauffällig; nur wenige Fälle waren schwerwiegend oder kompliziert und es traten keine viszeralen Fälle auf. Es kam zu keiner erhöhten Rate von postherpetischer Neuralgie bei Patienten, die mit Baricitinib behandelt wurden, als es für die Hintergrundrate der Allgemeinbevölkerung zu erwarten war.

Als ein oral verabreichtes *Small-Molecule*-Präparat birgt Baricitinib nicht die Risiken, die mit injizierten proteinbiologischen DMARDs verbunden sind, einschließlich Reaktionen an der Injektionsstelle, Infusions-Reaktionen, Immunogenität und lange Halbwertszeit.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Der Wirkstoff Baricitinib ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs (sowohl cDMARDs, als auch bDMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX eingesetzt werden [34].

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiven RA in Deutschland basieren auf einer orientierenden Literaturrecherche und auf Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums.

Die seit 1993 durchgeführte Kerndokumentation der Rheumazentren gibt Aufschluss über das rheumatologische Versorgungssegment in Deutschland. Sie stellt jährlich aktualisierte Daten zum Diagnose- und Behandlungsspektrum sowie zu Schweregraden und Krankheitsfolgen der RA bereit. An der Kerndokumentation nehmen rheumatologische Kliniken und Praxen aus verschiedenen Gebieten der Bundesrepublik teil. Ambulant behandelte Patient mit einer entzündlich-rheumatischen Krankheit werden regelmäßig erfasst. Die Dokumentation besteht aus einem krankheitsübergreifenden Arztmodul mit zusätzlichen diagnosespezifischen Modulen und einem Patientenstammdatenblatt, das einmalig bei Aufnahme in die EDV erhoben wird, sowie einem wiederkehrenden Patientenfragebogen. Der Rheumatologe dokumentiert neben wenigen demographischen Merkmalen die Diagnose und Komorbidität, die medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapie und bewertet Schweregrad und Aktivität der Krankheit sowie diagnosespezifische Scores. Die Patienten geben Auskunft über ihre Versorgungsanamnese, Funktionseinschränkungen im Alltag und ihre soziale Situation. Die Daten werden in den einzelnen Einrichtungen erhoben, im Deutschen Rheuma-Forschungszentrum gesammelt, bearbeitet und zentral ausgewertet [8,69].

Bei den im folgenden Abschnitt angegebenen Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Zahlen.

1-Jahresprävalenz für die mittelschwere bis schwere aktive RA bei erwachsenen Patienten in Deutschland

Die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten in Deutschland wurde in zwei Schritten hergeleitet (Tabelle 3-3):

1. Prävalenz der RA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung
2. Prävalenz der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei Patienten ≥ 18 Jahre

Tabelle 3-3: Herleitung der 1-Jahresprävalenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA in Deutschland

Population	Datengrundlage (Jahr)	Anteil (Punktschätzer bzw. Spanne; %)	Anzahl
1. Prävalenz ^a der RA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung	2002 – 2009	0,5 – 0,8	342.208 – 547.532
2. Anteil von 1.) – Prävalenz der mittelschweren bis schweren RA ^b	2014	68,7	235.097 – 376.155

a: 1-Jahresprävalenz (Anzahl der prävalenten Fälle ausgehend von der deutschen erwachsenen Bevölkerung im Jahr 2016 (Stichtag: 31. Dezember 2016; n = 68.441.520)).
b: basierend auf Prävalenz der RA bei Patienten ≥ 18 Jahre
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [8,30-32,70-74].

Die verschiedenen Schritte werden im Folgenden detailliert beschrieben.

1. Prävalenz der RA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung

Die Angaben zur Prävalenz der RA wurden der Literatur entnommen. Für Deutschland wurde konsistent eine 1-Jahresprävalenz von 0,5 – 0,8% innerhalb der erwachsenen Bevölkerung publiziert [30-32].

Im Jahr 2016 beläuft sich der Anteil der erwachsenen Bevölkerung an der Gesamtbevölkerung in Deutschland auf 84% [74]. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung (Stichtag: 31. Dezember 2016: n = 81.478.000) [73] ergibt sich damit im Jahr 2016 eine Bevölkerungszahl von 68.441.520 Erwachsenen.

Gemäß der 1-Jahresprävalenz von 0,5 – 0,8% ergibt sich daraus für das Jahr 2016 eine Anzahl von 342.208 – 547.532 erwachsenen RA-Patienten in Deutschland ($68.441.520 \times 0,5\%$ bis $68.441.520 \times 0,8\%$).

2. Prävalenz der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis bei Patienten ≥ 18 Jahre

Eine im Jahr 2016 durchgeführte Auswertung der Daten der Kerndokumentation (Datenstand 2014), in der 5.364 Patienten mit klinisch gesicherter RA untersucht wurden, bei denen Angaben zur Basistherapie gemacht wurden, ergab einen Anteil von 68,7% Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA bezogen auf die Gesamtpopulation der Patienten mit RA (Summe aus 54,9% der Patienten mit mittelschwerer und 13,8% mit schwerer RA) [8,33]. Bezogen auf die erwachsenen RA-Patienten in Deutschland ergibt sich damit eine Anzahl von insgesamt 235.097 – 376.155 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA ($342.208 \times 68,7\%$ bis $547.532 \times 68,7\%$).

Da in der oben genannten Auswertung nur Patienten aus rheumatologischen Praxen und Zentren eingeschlossen wurden und Patienten mit mittelschweren bis schweren Verläufen vermehrt innerhalb dieser Facharztgruppe zu finden sind, ist von einer leichten Überschätzung der Schweregradverteilung auszugehen.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Kerndokumentation aus dem Jahr 2016 (Datenstand 2014) wurde die RA Population (N = 5.364) nach Alter stratifiziert. Aufgrund der Chronizität der Erkrankung mit einem Einsetzen der Erkrankung typischerweise um die 40 Jahre ist naturgemäß ein höherer Altersschnitt zu beobachten. Der höchste Anteil von Patienten mit RA lag in der Altersgruppe zwischen 71 – 80 Jahren (28,6%), gefolgt von den Altersgruppen 61 – 70 Jahren (24,4%) und 51 – 60 Jahren (21,5%). Die über 80-jährigen hatten einen Anteil von 6,5% an der Gesamtpopulation. Die verbliebenen 19% kamen aus der Altersgruppe der unter 51-Jährigen [8,33].

Frauen sind deutlich häufiger von RA betroffen als Männer, wobei gemäß Kerndokumentation der Anteil betroffener Frauen an der Gesamtpopulation 75,1% beträgt, was den Angaben aus der Literatur entspricht [2].

Die Ergebnisse zur Alters- und Geschlechtsverteilung in der Kerndokumentation decken sich mit den Ergebnissen des Barmer GEK Reports [75-76]. Darin wurden Versichertendaten aus dem Jahr 2011, bei der insgesamt 110.165 Versicherte mit der Diagnose RA identifiziert wurden, berichtet. Weiter sind die Daten über unterschiedliche Erhebungszeiträume relativ konsistent. Eine Analyse der Daten der Kerndokumentation aus den Jahren 2002 – 2011, bei der pro Jahr Daten von etwa 3.400 Patienten untersucht wurden, kam zu ähnlichen Ergebnissen [75].

Gewichtsspezifische Unterschiede

Es sind keine gewichtsspezifischen Unterschiede zwischen der RA-Population und der Normalbevölkerung bekannt. Demnach wird für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln das durchschnittliche Gewicht in der deutschen Bevölkerung (≥ 18 Jahren) von 76,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2013, angenommen [77].

Die Inzidenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland

Die Inzidenz der RA wird in Deutschland auf 0,04% geschätzt [32]. In Deutschland leben 68.441.520 Erwachsene [73-74]. Hieraus ergibt sich eine erwartete Anzahl von 27.376 Neuerkrankungen pro Jahr. Wie oben beschrieben sind Frauen häufiger von der Erkrankung betroffen. In Deutschland muss daher mit 25 – 30 Neuerkrankungen je 100.000 Männern und 50 – 60 Neuerkrankungen je 100.000 Frauen gerechnet werden [31].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die publizierten Angaben zur Prävalenz sind in den letzten fünf Jahren konstant geblieben [30,32], daher werden keine wesentlichen Veränderungen hinsichtlich der Prävalenz der Erkrankung in Deutschland erwartet. Somit werden die Angaben zur Prävalenz der mittelschweren bis schweren RA bei Patienten ≥ 18 Jahre (Tabelle 3-3), basierend auf der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2018 bis 2022, weiter fortgeschrieben (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: 5-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis bei Patienten ≥ 18 Jahre

Jahr	Bevölkerung	Prävalente Patienten
2018	81.573.000	235.371 – 376.593
2019	81.533.000	235.255 – 376.409
2020	81.434.000	234.970 – 375.951
2021	81.274.000	234.508 – 375.213
2022	81.102.000	234.012 – 374.419

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [73].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten ^a in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Anwendungsgebiet B	19.079 – 30.874	16.599 – 26.860
<p>a: Ausgehend von einem Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 87% (Stand: 2016) ergibt sich eine Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von 179.990 – 291.257 in Deutschland ($206.885 \times 87\%$ bis $334.778 \times 87\%$).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [78].</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Baricitinib ist zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten in der Zweit- und Drittlinientherapie. Ausgehend von der oben hergeleiteten Population (Tabelle 3-3), wird zunächst der Anteil derjenigen Patienten ermittelt, die für eine Therapie mit einem DMARD in Frage kommen. Zusätzlich wird von diesem Anteil im nächsten Schritt der Anteil der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten berechnet.

Die Herleitung der Anzahl der für DMARDs in Frage kommenden Patienten, die gesetzlich versichert sind, erfolgte somit in 3 Schritten:

- Schritt 1: Anteil der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei Patienten ≥ 18 Jahre.
- Schritt 2: Anteil der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA in rheumatologischer Betreuung, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen.
- Schritt 3: Anteil der GKV-Versicherten, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen.

Tabelle 3-6: Herleitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen

Population	Datengrundlage (Jahr)	Anteil (Punkt-schätzer bzw. Spanne; %)	Anzahl
1. Patienten ≥ 18 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA	2014	<i>Herleitung siehe Tabelle 3-3</i>	235.097 – 376.155
2. Anteil von 1.) – Patienten, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen	2008 – 2013	88 bis 89	206.885 – 334.778
3. Anteil von 2.) – GKV-Patienten in der Zielpopulation, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen	2016	87	179.990 – 291.257
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [8,32,78].			

Die verschiedenen Schritte werden im Folgenden detailliert beschrieben.

Schritt 1: Anteil der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei Patienten ≥ 18 Jahre

Die Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA wird in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Bezogen auf die erwachsenen RA-Patienten in Deutschland wurde eine Anzahl von insgesamt 235.097 – 376.155 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA ermittelt.

Schritt 2: Anteil der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA in rheumatologischer Betreuung, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen

Übereinstimmende Zahlen aus Publikationen zum Versorgungsgrad mit DMARDs zeigen, dass zu jedem Zeitpunkt etwa 11–12% der Patienten wegen Kontraindikationen, Kinderwunsch bzw. Schwangerschaft, Ablehnung der Therapie oder Remission nicht mit DMARDs behandelt werden können oder müssen [8,32]. Somit kommt nur ein Anteil von 88–89% für eine DMARD-Therapie in Frage. Bezogen auf die Anzahl der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA entspricht dies 206.885–334.778 Patienten ($235.097 \times 88\%$ bis $376.155 \times 89\%$).

Schritt 3: Anteil GKV-Versicherter

Ausgehend von einem Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 87% [78] ergibt sich eine Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen, von 179.990–291.257 Patienten in Deutschland ($206.885 \times 87\%$ bis $334.778 \times 87\%$).

Herleitung der Anzahl der Patienten in den verschiedenen Anwendungsgebieten***Allgemeine Anmerkungen***

Baricitinib ist gemäß Zulassung in der Zweit- und Drittlinie des Therapiealgorithmus zur Behandlung der RA einsetzbar. Der Therapiealgorithmus definiert sich nach erhaltener Vortherapie und/oder dem Vorliegen spezieller Risikofaktoren (Abschnitt 3.2.2). Baricitinib kommt somit zur Verordnung in Frage bei:

- Patienten mit vorangegangenen Behandlungen mit einem oder mehreren **cDMARDs**, einschließlich MTX (Anwendungsgebiet A) oder
- Patienten mit vorangegangenen Behandlungen mit einem oder mehreren **bDMARDs** (Anwendungsgebiet B).

Die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet A wird weiter unterteilt in Patienten:

Subpopulation A1: **ohne ungünstige Prognosefaktoren**¹, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** cDMARD (inklusive MTX) ansprachen,

Subpopulation A2: **mit ungünstigen Prognosefaktoren**¹, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** cDMARD (inklusive MTX) ansprachen, und

Subpopulation A3: die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **mehreren** cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen.

Für die Ableitung der in Frage kommenden Zielpopulationen der hier betrachteten Subpopulationen werden somit eine Kombination aus dem Vorliegen von Risikofaktoren sowie Angaben über die Vortherapie der Patienten benötigt.

Krankenkassendaten wären eine mögliche Datenquelle, über die jedoch keine Angaben zum Vorliegen von Risikofaktoren eingebunden werden können. Weiterhin liefern Krankenkassendaten zwar Informationen über die erhaltenen Vortherapien, da die zur Verfügung stehenden Daten nur maximal sechs Jahre zurück reichen, ist vor dem Hintergrund der Dauer der Erkrankung somit eine vollständige Darstellung der Vortherapien nicht möglich. Die exakte Betrachtung der erhaltenen Vortherapien ist somit mit starken Limitationen verbunden.

Alternativ wird daher zur Ableitung der Zielpopulationen die Kerndokumentation herangezogen. Die seit 1993 durchgeführte Kerndokumentation der Rheumazentren gibt Aufschluss über die Versorgung innerhalb des rheumatologischen Versorgungssegments in Deutschland. Sie stellt jährlich aktualisierte Daten zum Diagnose- und Behandlungsspektrum sowie zu Schweregraden und Krankheitsfolgen der RA bereit. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Kerndokumentation für die Ableitung der Zielpopulationen geeignet ist, da sie den aktuellen rheumatologischen Versorgungssektor und somit das aktuelle DMARD-Verordnungsspektrum abbildet sowie Aufschluss über die Verteilung medizinischer Parameter und damit Risikofaktoren gibt [32].

¹ Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:

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

Quelle: [79].

Eine Limitation der Kerndokumentation sind die fehlenden Informationen zu den erhaltenen Vortherapien. Es wird daher versucht, sich über die aktuellen Verordnungszahlen und den Behandlungsalgorithmus der S1-Leitlinie zur medikamentösen Therapie der RA an die Zielpopulationen anzunähern. Hierfür wird angenommen, dass Patienten gemäß des Therapiealgorithmus der aktuellen S1-Leitlinie behandelt werden. Somit kommen pro Schritt des Therapiealgorithmus prinzipiell jene Patienten für eine Therapie mit Baricitinib in Frage, die eine zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten oder dafür in Frage kommen. Zur Erweiterung der Datenbasis wurden neben der Kerndokumentation die Ergebnisse einer orientierenden Literaturrecherche herangezogen.

Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulationen in den verschiedenen Anwendungsgebieten und Subpopulationen werden im Folgenden detailliert beschrieben. Die Angaben in Tabelle 3-7 geben einen Gesamtüberblick über die angenommene Zuteilung von Patienten mit einer bestimmten medikamentösen Therapie in die Erst-, Zweit- oder Drittlinie.

Tabelle 3-7: Angenommene Zuteilung von Patienten mit einer bestimmten medikamentösen Therapie in die Erst-, Zweit- (Anwendungsgebiet A) und Drittlinie (Anwendungsgebiet B)

Angenommene Zuteilung (%)							
Medikamentöse Therapie	Gesamtanzahl	Erstlinie ^c	Zweitlinie Anwendungsgebiet A			Drittlinie Anwendungsgebiet B	Summe
		Therapie-naive Patienten	Patienten mit vorangegangenen Behandlungen mit einem oder mehreren cDMARDs (inklusive MTX)			Patienten mit vorangegangenen Behandlungen mit einem oder mehreren bDMARDs	
			SP A1	SP A2	SP A3		
MTX ^a	74.291 – 120.216	100	–	–	–	–	100
andere cDMARDs (als MTX ^a)	31.102 – 50.329	10	80			–	100
			29,1 – 46 ^d	54 – 70,9 ^e			
cDMARD ^b	19.250 – 31.150	10	80			–	100
			29,1 – 46 ^d	54 – 70,9 ^e			
bDMARDs	55.329 – 89.532	–	–	70		30	100
				54 – 70,9 ^e	29,1 – 46 ^d		

a: Monotherapie.
b: Kombinationstherapie.
c: Die Erstlinientherapie wird von der Zulassung von Baricitinib nicht abgedeckt, wird aber auf Grund der Vollständigkeit hier mit aufgeführt.
d: Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren.
e: Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren.
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Da die Erstlinientherapie nicht Teil der Zulassung von Baricitinib ist und die angenommene Zuteilung von Patienten in die Erstlinie nicht ausführlich beschrieben wird, folgt hier eine kurze Zusammenfassung:

Die Erstlinientherapie umfasst Patienten, die Therapie-naiv sind, d. h. bisher noch keine Behandlung erhalten haben. Die in Frage kommende zVT wäre laut G-BA-Niederschrift cDMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie.

Zu der Anzahl der Patienten, die Therapie-naiv sind und noch keine Behandlung erhalten haben, liegen keine Daten vor. Da jedoch laut S1-Leitlinie nahezu alle RA-Patienten nach Diagnosestellung umgehend mit cDMARDs behandelt werden sollen, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten in den Zahlen der mit cDMARDs behandelten Patienten erfasst sind [38].

MTX ist das Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung mit cDMARDs. Der überwiegende Teil der Patienten beginnt demnach eine Behandlung mit MTX. Daten aus der Frühkohortenstudie CAPEA aus den Jahren 2010 – 2013 bestätigen diese Annahme [33].

Von den während dieser Studie diagnostizierten RA-Patienten erhielten bereits 82% nach drei Monaten eine Basistherapie mit MTX. Es wird somit angenommen, dass, wenn MTX als Monotherapie verschrieben wird, dies zu 100% in der Erstlinientherapie geschieht. Auf Grund von Deeskalationsstrategien kann diese Annahme mit einer potentiellen Überschätzung verbunden sein. Da jedoch keine Daten zu Vortherapien vorliegen, wird für die folgenden Berechnungen weiterhin mit dieser Annahme gerechnet.

Im Falle, dass MTX als primäres DMARD nicht geeignet ist, sollte die Therapie mit einem anderen cDMARD, z. B. Leflunomid oder Sulfasalazin begonnen werden [38]. Eine initiale DMARD-Kombinationstherapie ist ebenfalls möglich, ein Vorteil gegenüber einer Monotherapie ist jedoch nicht belegt. Anhand der Ergebnisse der Frühkohortenstudie CAPEA ist der Anteil der Patienten, die ein anderes klassisches DMARDs oder eine cDMARD-Kombination als Erstlinientherapie erhalten, sehr gering und liegt bei ca. 10% [33]. Andere Auswertungen kamen zu einem ähnlichen Ergebnis [80]. Demnach wird angenommen, dass, wenn andere cDMARDs oder Kombinationen an cDMARDs verschrieben werden, dies nur bei ca. 10% der derzeitigen Verordnungen in der Erstlinientherapie geschieht.

Unter den getroffenen Annahmen setzt sich die Population mit Therapie-naiven Patienten zusammen, wie in Tabelle 3-7 dargestellt.

Anwendungsgebiet B

Das Anwendungsgebiet B umfasst Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren **bdMARDs** angesprochen haben. Daher kommen prinzipiell alle Patienten nach Versagen eines oder mehrerer bdMARDs für eine Behandlung mit Baricitinib in Frage, sofern sie keine Kontraindikationen oder andere Einschränkungen aufweisen. Die in Frage kommende zVT wäre laut G-BA-Niederschrift ein alternatives bdMARD in Abhängigkeit von der Vortherapie wie z. B. Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder bei Patienten mit schwerer RA Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung, da laut der S1-Leitlinie zur medikamentösen Therapie der RA-Patienten nach Versagen einer oder mehrerer bdMARD-Therapien ein Wechsel der bdMARD-Therapie in Abhängigkeit von der Vortherapie erfolgen sollte (Abschnitt 3.2.2).

Zur korrekten Berechnung von Subpopulation B, unter Berücksichtigung des Verordnungsspektrums der DMARDs (Tabelle 3-8), müssten folgende Patientenpopulationen ermittelt werden:

- 1) Patienten, bei denen eine oder mehrere bdMARD-Therapien versagt haben und bei denen ein Therapiewechsel notwendig wäre, dieser jedoch noch nicht erfolgt ist,
- 2) Patienten, die bereits ein alternatives bdMARD erhalten, da diese, bei vorhandener Zulassung von Baricitinib, Baricitinib statt ihres aktuell verschriebenen bdMARDs hätten erhalten können.

Zu der Anzahl der Patienten, bei denen eine oder mehrere bdMARD-Therapien versagt haben, liegen keine Daten vor. In der Literatur finden sich jedoch Hinweise darauf, dass mindestens 30% aller Patienten mit langjähriger RA eine begonnene Biologika-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Unwirksamkeit wechseln [60,81-82].

Daher wurde in diesem Schritt die Patientenzahl eingeschränkt auf Patienten, die bereits ein DMARD erhalten. Nachfolgend wurden – im Einklang mit der vom G-BA genannten zVT für diese Subpopulation – die Patienten ermittelt, die bereits ein bdMARD erhalten.

Somit wird zur Herleitung der Zielpopulation zuerst der gesamte Anteil der Patienten bestimmt, die mit einem bdMARD behandelt werden. Zugrunde gelegt werden die in Tabelle 3-5 angegebenen GKV-Patienten der Zielpopulation (179.990 – 291.257).

In einem zweiten Schritt wird von dieser Population der Anteil der Patienten bestimmt, die ihre begonnene bdMARD-Therapie gewechselt haben.

Die verschiedenen Schritte werden im Folgenden detailliert beschrieben.

Schritt 1: Ermittlung des Verordnungsspektrums der bDMARDs

In diesem Schritt wurde das Verordnungsspektrum der bDMARDs ermittelt. Von den in der Kerndokumentation erfassten Patienten, die mit DMARDs (cDMARDs und bDMARDs) behandelt werden, erhielten 30,7% eine Basistherapie mit einem bDMARD.

Somit beträgt der Anteil der Patienten, die mit bDMARDs behandelt werden 30,7% von der Zielpopulation. Eine Auswertung aus dem Jahr 2011 gibt einen leicht unterschiedlichen Wert an (24%, die mit bDMARDs behandelt werden) [76,83]. Da jedoch die aktuelle Versorgungsrealität abgebildet werden soll, werden die aktuelleren Werte aus dem Jahr 2014 für die Berechnung zugrunde gelegt.

Wird die oben beschriebene Verteilung der Verordnungen bDMARDs ebenfalls in der GKV-Zielpopulation angenommen, ergeben sich folgende Anteile bzw. Patientenzahlen:

Tabelle 3-8: Verordnungsspektrum cDMARDs und bDMARDs

Medikamentöse Therapie	Anteil an Gesamtverordnungen in GKV-Zielpopulation (%) ^c	Patientenzahl (basierend auf GKV-Zielpopulation)
MTX ^a	41,3	74.291 – 120.216
andere cDMARDs (als MTX ^a)	17,3	31.102 – 50.329
cDMARDs ^b	10,7	19.250 – 31.150
cDMARDs gesamt	69,3	124.643 – 201.695
bDMARDs	30,7	55.329 – 89.532
a: Monotherapie. b: Kombinationstherapie. c: Bei der Berechnung der Patientenzahlen wurde mit nicht gerundeten Nachkommastellen gerechnet, daher entspricht die Summe von cDMARDs gesamt und bDMARDs nicht exakt der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [8].		

Bezogen auf die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation entspricht der Anteil derer, die mit bDMARDs behandelt wurden 55.329 – 89.532 Patienten ($179.990 \times 30,74\%$ bis $291.257 \times 30,74\%$).

Schritt 2: Anteil der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen

Bei ungenügendem Ansprechen einer bDMARD-Therapie wird laut S1-Leitlinie ein Wechsel des bDMARDs empfohlen [38].

Zur Anzahl der Patienten, die bereits mit einem oder mit mehreren bDMARDs behandelt wurden, liegen keine Daten vor. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass mindestens 30% aller Patienten mit langjähriger RA eine begonnene Biologika-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Unwirksamkeit wechselt (innerhalb von drei Jahren) [60,81-82]. Somit fallen mindestens 30% der Patienten, die derzeit eine bDMARD-Therapie erhalten in die Subpopulation B. Diese Annahme ist mit einer Unterschätzung verbunden. Dies entspricht 16.599 – 26.860 Patienten ($55.329 \times 30\%$ bis $89.532 \times 30\%$).

Tabelle 3-9: Anteil/Anzahl der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen

Medikamentöse Therapie	Patientenzahl (basierend auf GKV-Zielpopulation)	Anteil in Anwendungsgebiet B (Punktschätzer bzw. Spanne; %) ^a	Anzahl in Anwendungsgebiet B
bDMARDs	55.329 – 89.532	30	16.599 – 26.860
Gesamt			16.599 – 26.860

a: Angenommener Anteil der Gesamtanzahl der genannten Verordnungen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen.
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [60,81-82].

Insgesamt ergibt sich für Anwendungsgebiet B eine Spanne von 16.599 – 26.860 Patienten. Alle Schritte zur Herleitung der Patientenpopulation in Anwendungsgebiet B sind nochmals in Tabelle 3-10 zusammengefasst.

Tabelle 3-10: Zusammenfassung der Herleitung der Patientenpopulation in Anwendungsgebiet B

Population	Datengrundlage (Jahr)	Anteil in Anwendungsgebiet B (Punktschätzer bzw. Spanne; %)	Anzahl in Anwendungsgebiet B
1. GKV-Patienten in der Zielpopulation	2016	<i>Herleitung siehe Tabelle 3-5</i>	179.990 – 291.257
2. Anteil von 1.) – Patienten, die mit Biologika behandelt werden	2014	<i>Herleitung siehe Tabelle 3-8</i>	55.329 – 89.532
3. Anteil von 2.) – Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen	2012	<i>Herleitung siehe Tabelle 3-9</i>	16.599 – 26.860
Gesamt			16.599 – 26.860

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [8,38,60,78,81-82].

Limitation der Datenquelle

Die Daten der Kerndokumentation beziehen sich fokussiert auf die fachrheumatologische Versorgung, somit sind die DMARD Verordnungsraten und die daraus abgeleitete Struktur der medikamentösen Therapie dadurch eventuell verzerrt. Die Herleitung der Zielpopulation fußt jedoch auf den allgemeinen Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz, die hiervon nicht betroffen sind. Einzig die Anteile bzw. relativen Anteile, wie Patienten bei Rheumatologen therapiert werden, werden zur Abschätzung der einzelnen Zielpopulationen verwendet und auf die allgemeinen Zahlen zur Prävalenz bezogen. Insofern könnte es zu Verschiebungen in der Größe einzelner Zielpopulationen kommen, wenn nicht fachärztlich betreute Patienten in den Daten enthalten wären, dies kann jedoch nicht quantifiziert werden.

Da jedoch davon ausgegangen werden kann, dass außerhalb des rheumatologisch-fachärztlichen Versorgungssegments bDMARDs nicht in nennenswertem Umfang verordnet werden (bzw. die Behandlung damit initiiert wird) und auch die Versorgung mit cDMARDs hier deutlich niedriger ist, kann der Einfluss als niedrig eingestuft werden [32,84]. In den vergangenen Jahren ist als weiteres Indiz zudem die durchschnittliche Krankheitsdauer, bevor Patienten von einem Rheumatologen versorgt werden, immer weiter gesunken, so dass gerade bei der Prävalenz davon ausgegangen werden kann, dass Patienten mit RA zügig innerhalb der dargestellten Verteilung der insgesamt zur Verfügung stehenden Therapien basierend auf den individuellen Charakteristika behandelt werden. Folglich kann plausibel angenommen werden, dass sich Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA überwiegend in rheumatologischer Betreuung befinden und somit die Verordnungsraten der Kerndokumentation die Patienten der Zielpopulation gut abbilden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Baricitinib	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen	kein ZN	nicht zutreffend
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Modul 4 B.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib zur Behandlung als Mono- wie Kombinationstherapie erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber bDMARDs gezeigt haben, wurden keine aktiv-kontrollierten Studien mit Baricitinib und einer der vom G-BA genannten zVT identifiziert. Aus diesem Grund wird **kein Zusatznutzen** beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2:

Die in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 verwendeten Informationen wurden der aktuell gültigen deutschen Leitlinie, den darin zitierten Quellen sowie weiteren, durch Handsuche identifizierten, wissenschaftlichen Originalpublikationen, Übersichtsartikeln und krankheitsspezifischen Publikationen und Beschreibungen entnommen (Links zu relevanten Internetseiten befinden sich in der Referenzliste). Die aktuell gültige S1-Leitlinie wurde über das Internetportal der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (www.dgrh.de) bezogen. Zudem wurden Therapieoptionen anhand der EULAR-Leitlinien sowie ausgewählter Publikationen dargestellt. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

Informationsbeschaffung für Abschnitte 3.2.3 – 3.2.5:

Um verlässliche Informationen zu Inzidenz und Prävalenz der RA, sowie dessen zukünftiger Entwicklung, in Deutschland angeben zu können, wurden die aktuellsten Berichte der Kerndokumentation herangezogen sowie eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Die Berechnung der Anzahl der relevanten GKV-Patienten erfolgte auf Basis der publizierten Prävalenz- und Inzidenzzahlen für Deutschland. Um valide Informationen über die Verteilung des Schweregrades und der Prognosefaktoren zu erhalten, wurden die aktuellen Daten der Kerndokumentation aus dem Jahr 2013 herangezogen. Zusätzlich wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die Literaturrecherche wurde in den Datenbanken und Suchmaschinen *Medline*, *Google Scholar* und *Google* durchgeführt. Gesucht wurde nach unterschiedlichen Kombinationen der Begriffe „rheumatoide Arthritis“ in Verbindung mit „Schweregrad“ „Prognose“, „Therapie“, „Therapiewechsel“, sowie deren relevanter Synonyme – bei der Suche wurde nach möglichst hoher Sensitivität gestrebt. Identifizierte Literaturstellen wurden anschließend gesichtet, sowie Vorwärts- und Rückwärtssuchen relevanter Literaturstellen mittels *Google Scholar* oder händisch durchgeführt. Referenzen wurden nicht verwendet, sofern die Literaturstelle von mangelnder Aktualität war (publiziert vor dem Jahr 2005) oder es sich um Einzelfallstudien oder tierexperimentelle Studien handelte.

Zur Bestimmung des Anteils an Patienten in den einzelnen Subpopulationen, wurden die Verordnungsdaten der Kerndokumentation zugrunde gelegt und anhand des in der aktuellen S1-Leitlinie empfohlenen Therapiealgorithmus mit Annahmen kombiniert.

Weiterhin wurden Daten der medizinisch-wissenschaftlichen Fachliteratur herangezogen. Alle Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie der RA bewertet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):182-188.
2. Bijlsma JW, Hachulla E. EULAR textbook on rheumatic diseases. Da Silva J, Doherty M. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. 2 nd ed. London, UK: BMJ Publishing Group Ltd.; 2015.
3. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373(9664):659-672.
4. Pope JE, Stevens A, Howson W, Bell DA. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J Rheumatol.* 1998;25(9):1687-1693.
5. Böcker, Denk, Heitz, Höfler, Kreipe, Moch. Pathologie. Bruder E, Aigner T. Kapitel 45 - Gelenke. 5. Auflage ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2012.
6. Santamaria P. ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY: Cytokines and Chemokines in Autoimmune Disease. Lubberts E, van den Berg WB. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and collagen-induced arthritis. *Adv Exp Med Bio*2003. p. 194-202.
7. Smith JB, Haynes MK. Rheumatoid arthritis-a molecular understanding. *Ann Intern Med.* 2002;136(12):908-922.
8. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2014). 2016.
9. Ohmura K, Terao C, Maruya E, Katayama M, Matoba K, Shimada K, et al. Anti-citrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone-erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(12):2298-2304.
10. Malemud CJ. Differential activation of JAK enzymes in rheumatoid arthritis and autoimmune disorders by pro-inflammatory cytokines: potential drug targets. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research* 2010;2010;2(1):97-111.
11. Mohr A, Chatain N, Domszalai T, Rinis N, Sommerauer M, Vogt M, et al. Dynamics and non-canonical aspects of JAK/STAT signalling. *Eur J Cell Biol.* 2012;91(6-7):524-532.

12. Walker JG, Smith MD. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1650-1653.
13. Karlson EW, Chibnik LB, Tworoger SS, Lee IM, Buring JE, Shadick NA, et al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):641-652.
14. John Hopkins Arthritis Center. *Rheumatoid Arthritis: Symptoms, Diagnosis and Treatment.* 2016.
15. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388:2023-2038.
16. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S43-52.
17. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int.* 2016;36(5):685-695.
18. Fifield J, Tennen H, Reisine S, McQuillan J. Depression and the long-term risk of pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(10):1851-1857.
19. Hagen KB, Kvien TK, Bjorndal A. Musculoskeletal pain and quality of life in patients with noninflammatory joint pain compared to rheumatoid arthritis: a population survey. *J Rheumatol.* 1997;24(9):1703-1709.
20. Häkkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J, Arkela-Kautiainen M, Sokka T. Pain and joint mobility explain individual subdimensions of the health assessment questionnaire (HAQ) disability index in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):59-63.
21. Sokka T, Krishnan E, Hakkinen A, Hannonen P. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):59-63.
22. Ahlmen M, Nordenskiöld U, Archenholtz B, Thyberg I, Ronnqvist R, Linden L, et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. A multicentre focus group interview study of Swedish rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(1):105-110.
23. Belza BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol.* 1995;22(4):639-643.
24. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, van den Bos GA. Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;51(4):578-585.
25. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol.* 1996;23(8):1407-1417.

26. Katz PP, Yelin EH. Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20(5):790-796.
27. VanDyke MM, Parker JC, Smarr KL, Hewett JE, Johnson GE, Slaughter JR, et al. Anxiety in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):408-412.
28. Zautra AJ, Burleson MH, Matt KS, Roth S, Burrows L. Interpersonal stress, depression, and disease activity in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Health Psychol.* 1994;13(2):139-148.
29. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581.
30. Bastian H, Feist E, Burmester GR. Therapiestrategien bei rheumatoider Arthritis. *Der Internist* 2011;52(6):645-656.
31. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis-early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(27-28):477-484.
32. Zink A. Versorgungsforschung in der Rheumatologie - Aktueller Stand. *Z Rheumatol.* 2014;73(2):115-122.
33. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, Schett G, Schneider M, Zink A. Klinische Remission bei rheumatoider Arthritis - Daten aus der Früharthritiskohortenstudie CAPEA. *Z Rheumatol.* 2016;75:90-96.
34. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation. Baricitinib. Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer(n): 2 mg EU/1/16/1170/001-008; 4 mg EU/1/16/1170/009-016. (Stand: Februar 2017). 2017.
35. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964-975.
36. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509.
37. Smolen JS, Landewé R. EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS - 2016 UPDATE. 2016.
38. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, et al. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. 2012.

39. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1-26.
40. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3-15.
41. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1479-1485.
42. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(3):142-146.
43. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewe R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):3-5.
44. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3371-3380.
45. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1989;1(8646):1036-1038.
46. Ward JR, Williams HJ, Egger MJ, Reading JC, Boyce E, Altz-Smith M, et al. Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate, and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1983;26(11):1303-1315.
47. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):516-528.
48. Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):3-6.
49. De Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M, et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clin Rheumatol.* 2010;29(5):517-524.
50. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii111-115.
51. Norman P. Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014;23(8):1067-1077.

52. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum.* 1992;35(2):138-145.
53. Schnabel A, Herlyn K, Burchardi C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1996;15(5):195-200.
54. Calasan MB, van den Bosch OF, Creemers MC, Custers M, Heurkens AH, van Woerkom JM, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R217.
55. Verstappen SM, Bakker MF, Heurkens AH, van der Veen MJ, Kruize AA, Geurts MA, et al. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy: the CAMERA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1044-1048.
56. Rau R. Glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(11):1575-1583.
57. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-421.
58. del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):264-272.
59. Smolen JS, Kay J, Matteson EL, Landewe R, Hsia EC, Xu S, et al. Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumour necrosis factor therapy: post-hoc analyses from the GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1811-1818.
60. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther.* 2009;11 Suppl 1:S1.
61. Simard JF, Arkema EV, Sundstrom A, Geborek P, Saxne T, Baecklund E, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):204-213.
62. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. When to initiate and discontinue biologic treatments for rheumatoid arthritis? *J Intern Med.* 2011;269:614-625.
63. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001;344(12):907-916.
64. Allaire S, Wolfe F, Niu J, LaValley MP, Zhang B, Reisine S. Current risk factors for work disability associated with rheumatoid arthritis: recent data from a US national cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;61(3):321-328.

65. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1245-1252.
66. Shi JG, Chen X, Lee F, Emm T, Scherle PA, Lo Y, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(12):1354-1361.
67. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010;184(9):5298-5307.
68. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1895-1905.
69. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin. Kerndokumentation Rheuma - Methodik [generell]: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 2016. Aufgerufen am: 31.01.2017. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=8255.
70. Augustin M, Chapnik J, Gupta S, Buesch K, Radtke M. Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität. *Aktuelle Dermatologie*. 2011;37(10):353-359.
71. Augustin M, Glaeske G, Schafer I, Rustenbach SJ, Hoer A, Radtke MA. Processes of psoriasis health care in Germany-long-term analysis of data from the statutory health insurances. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(9):648-655.
72. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung Gesundheitswesen. 2011;73(5):308-313.
73. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. Aufgerufen am: 31.01.2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausberechnung/Bevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
74. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag; Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. 2017. Aufgerufen am: 31.01.2017. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001>.
75. Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, Kotter I, Hoese G, Pfafflin A, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):738-745.

76. Zink A. Rheuma bei Kindern, Rheuma bei Erwachsenen – gleiche Krankheit, gleiche Behandlung? Medizinkongress der BARMER GEK und des Zentrums für Sozialpolitik der Universität Bremen. Berlin. 2013.
77. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2014. Aufgerufen am: 16.01.2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
78. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2015. 2016. Aufgerufen am: 16.03.2016. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2015.pdf.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-127 zu LY3009104 (Baricitinib) zur Behandlung der moderaten bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis. 2016.
80. Gossen N, Jacob L, Kostev K. Second-line therapy with biological drugs in rheumatoid arthritis patients in German rheumatologist practices: a retrospective database analysis. *Rheumatol Int.* 2016;36(8):1113-1118.
81. Gerhold KR A, Strangfeld A, Herzer P, Bohl-Bühler M, Berger S, Listing J, et al., editors. Effektivität eines ersten, zweiten oder dritten Biologikums in der Therapie der RA – Krankheitscharakteristika haben eine größere Bedeutung als die Wahl der Substanz. 2014; Düsseldorf.
82. Baser O, Ganguli A, Roy S, Xie L, Cifaldi M. Impact of Switching From an Initial Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Health Care Resource Utilization and Costs Among Patients With Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther.* 2015;37(7):1454-1465.
83. Zink A, Huscher D, Schneider M. Wie leitliniengerecht ist die rheumatologische Versorgung? Anspruch und Wirklichkeit. *Z Rheumatol.* 2010;69(4):318-326.
84. Westhoff G, Edelmann E, Kekow J, Zink A. Diagnosespektrum, Behandlungsindikation und Symptombdauer von Erstzuweisungen zum Rheumatologen. *Z Rheumatol.* 2010;69(10):910-918.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-31 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-5 bis Tabelle 3-31 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kosten einer Behandlung mit Baricitinib und den zVT anhand der Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch dargestellt. Zusätzlich werden die Kosten relevanter Zusatzleistungen für die GKV angegeben und daraus die Jahrestherapiekosten berechnet.

Gemäß des G-BA-Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB V) von Secukinumab bleiben initiale Titrationsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt [1]. Bei Arzneimitteln, die patientenindividuell je nach Therapieansprechen dosiert werden können, wird jeweils eine Spanne des Verbrauchs und der Kosten angegeben.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln wird das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, zugrunde gelegt [2].

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Tabletten bzw. Fertigspritzen/Durchstechflaschen pro Jahr ermittelt und daraufhin die Arzneimittelkosten auf Basis von Kosten pro Stück, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Baricitinib (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen.	Baricitinib 1 x täglich (4 mg/Tag) oder 1 x täglich (2 mg/Tag)	365	1
		MTX (Tablette) 1 x wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 x wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B	Adalimumab jede 2. Woche (40 mg s. c.)	26	1
		MTX (Tablette) 1 x wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 x wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52	1
Etanercept Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B	Etanercept 2x wöchentlich (25 mg s. c.) ^a	104	1
		MTX (Tablette) 1 x wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 x wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52	1
Certolizumab-Pegol (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B	Certolizumab-Pegol alle 2 Wochen (200 mg s. c.)	26	1
		MTX (Tablette) 1 x wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 x wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Tocilizumab (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B	Tocilizumab 1 × wöchentlich (162 mg s. c.) ^b	52	1
		MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52	1
Golimumab in Kombination mit MTX	Subpopulation B	Golimumab 1 × monatlich (50 mg s. c.)	12	1
		MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52	1
Abatacept in Kombination mit MTX	Subpopulation B	Abatacept 1 × wöchentlich (125 mg s. c.) ^c	52	1
		MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52	1
Rituximab in Kombination mit MTX	Subpopulation B ^d	Rituximab 1 Zyklus 2 x 1.000 mg i. v. im Abstand von 2 Wochen (1000 mg i. v. pro Gabe) Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus: min. 24 Wochen	4 (max. 2 Zyklen pro Jahr)	1
		MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Etanercept kann auch einmal wöchentlich à 50 mg verabreicht werden (= 52 Behandlungen pro Jahr). Es wird hier nur die Verabreichung zweimal wöchentlich à 25 mg dargestellt, da kein Kostenunterschied vorhanden ist.</p> <p>b: Tocilizumab kann auch alle vier Wochen i. v. à 8 mg/kg KG verabreicht werden. Es wird hier nur die Verabreichung s. c. einmal wöchentlich à 162 mg dargestellt, da diese die wirtschaftlichere Variante ist.</p> <p>c: Abatacept kann auch alle vier Wochen i. v. à 10 mg/kg KG verabreicht werden. Es wird hier nur die Verabreichung s. c. einmal wöchentlich à 125 mg dargestellt, da diese die wirtschaftlichere Variante ist.</p> <p>d: Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA indiziert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [3-14].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Genannt wurden die vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien [15]. Die Informationen bezüglich ihrer Verabreichung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Baricitinib

Olumiant[®] ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant[®] kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Die empfohlene Dosis für Olumiant[®] beträgt 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich ist beispielsweise für Patienten ab 75 Jahren angebracht und kann auch für Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte angebracht sein. Auch für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion in Frage kommen, kann eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden [5].

Adalimumab

Adalimumab ist in Kombination mit MTX indiziert zur:

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Basistherapeutika, einschließlich MTX, angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven RA bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.

Adalimumab kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber MTX, oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Bei erwachsenen Patienten mit RA beträgt die empfohlene Dosis 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis s. c. injiziert wird. Die Anwendung von MTX sollte während der Behandlung mit Adalimumab fortgesetzt werden. Die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit Adalimumab fortgesetzt werden. Einige der Patienten, die ausschließlich mit Adalimumab behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, könnten von einer Dosiserhöhung auf 40 mg wöchentlich profitieren [4].

Etanercept

Etanercept ist in Kombination mit MTX zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich MTX (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist.

Etanercept kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn ein Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden. Etanercept ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven RA bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept. Alternativ dazu zeigte sich, dass 50 mg Etanercept, einmal wöchentlich gegeben, sicher und wirksam sind [7-8].

Certolizumab-Pegol

Certolizumab-Pegol ist in Kombination mit MTX angezeigt für:

- Die Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven RA bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich MTX, ungenügend war.
- In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Certolizumab-Pegol als Monotherapie verabreicht werden.
- Die Behandlung der schweren, aktiven und fortschreitenden RA bei Erwachsenen, die bisher nicht mit MTX oder anderen Basistherapeutika behandelt wurden.

Nach Erhalt der Anfangsdosis beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Certolizumab-Pegol bei erwachsenen Patienten mit RA 200 mg alle zwei Wochen. Nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann eine alternative Erhaltungsdosierung von 400 mg alle vier Wochen erwogen werden. MTX sollte soweit möglich während der Behandlung mit Certolizumab-Pegol weiter verabreicht werden [6].

Tocilizumab

Tocilizumab ist, in Kombination mit MTX, für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA angezeigt, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren Basistherapeutika oder TNF- α -Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tocilizumab kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit MTX unangemessen erscheint. Die empfohlene Dosierung beträgt 162 mg s. c. einmal pro Woche. Es stehen auch Tocilizumab-Darreichungsformen für i. v. Applikation zur Verfügung. Da die Therapie mit Tocilizumab s. c. die wirtschaftlichste darstellt, wird nur diese Darreichungsform dargestellt [13-14].

Golimumab

Golimumab ist in Kombination mit MTX indiziert zur:

- Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit Basistherapeutika, einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist.
- Behandlung der schweren, aktiven und progredienten RA bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.

Golimumab 50 mg wird einmal im Monat, und zwar jeweils am selben Tag des Monats, verabreicht. Golimumab ist in Kombination mit MTX zu verabreichen [9].

Abatacept

Abatacept ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven RA bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren Basistherapeutika, einschließlich MTX oder eines TNF- α -Inhibitors ansprechen.

Abatacept sollte einmal wöchentlich mit einer Dosis von 125 mg als s. c. Injektion verabreicht werden, unabhängig vom Gewicht. Es stehen auch Abatacept-Darreichungsformen für i. v. Applikation zur Verfügung. Da die Therapie mit Abatacept s. c. die wirtschaftlichste darstellt, wird nur diese Darreichungsform dargestellt [3].

Rituximab

Rituximab in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver RA angezeigt, die ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit TNF-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Ein Behandlungszyklus mit Rituximab besteht aus zwei i. v. Infusionen zu je 1.000 mg. Die empfohlene Dosierung von Rituximab beträgt 1.000 mg mittels i. v. Infusion, gefolgt von einer zweiten i. v. Infusion zu 1.000 mg zwei Wochen später. Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Rest-Krankheitsaktivität vorhanden ist. Ansonsten sollte eine weitere Behandlung so lange hinausgezögert werden, bis die Krankheitsaktivität wieder ansteigt [12].

Kombinationstherapien mit MTX

Eine Behandlung mit MTX ist indiziert bei RA bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Behandlung mit Basistherapeutika (DMARDs) angezeigt ist.

Neben der oralen Darreichungsform stehen MTX-Darreichungsformen für s. c., intramuskulär (i. m.) oder i. v. Applikation zur Verfügung. Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg MTX einmal wöchentlich oral, als s. c., i. m. oder i. v., i. m. oder i. v. Applikation (siehe Abschnitt Art und Dauer der Anwendung). Die orale Dosis kann auch auf drei Einzelgaben zu je 2,5 mg MTX verteilt werden, die einmal wöchentlich jeweils im Abstand von 12 Stunden appliziert werden. Je nach Krankheitsaktivität kann bei guter Verträglichkeit die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg gesteigert werden. Eine Wochendosis von 20 mg MTX (oral) bzw. 25 mg MTX (s. c.) soll nicht überschritten werden [10-11].

Da die orale Therapie mit MTX die wirtschaftlichste darstellt, sollte nur diese Darreichungsform dargestellt werden. Da Patienten in der Realität jedoch auch mit MTX-Fertigspritzen behandelt werden, sind die der GKV entstehenden Kosten möglicherweise höher als die hier dargestellte wirtschaftlichste Therapie mit MTX-Tabletten. Daten der Kerndokumentation spiegeln dies auch wieder. Hier erhielten ca. 1/3 der Patienten, die mit MTX behandelt wurden eine parenterale Darreichungsform [16]. Aus diesem Grund werden zusätzlich die Kosten der s. c. Therapie mit MTX dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Baricitinib (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen.	Baricitinib 1 x täglich (4 mg/ Tag) oder 1 x täglich (2 mg/Tag)	365
		MTX (Tablette) 1 x wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 x wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B	Adalimumab jede 2. Woche (40 mg s. c.)	26
		MTX (Tablette) 1 x wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 x wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52
Etanercept (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B	Etanercept 2 x wöchentlich (25 mg s. c.) ^a	104
		MTX (Tablette) 1 x wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 x wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52
Certolizumab-Pegol (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B	Certolizumab-Pegol alle 2 Wochen (200 mg s. c.)	26
		MTX (Tablette) 1 x wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 x wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52
Tocilizumab (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B	Tocilizumab 1 x wöchentlich (162 mg s. c.) ^b	52
		MTX (Tablette) 1 x wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 x wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Golimumab in Kombination mit MTX	Subpopulation B	Golimumab 1 × monatlich (50 mg s. c.)	12
		MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52
Abatacept in Kombination mit MTX	Subpopulation B	Abatacept 1 × wöchentlich (125 mg s. c.) ^c	52
		MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52
Rituximab ^d in Kombination mit MTX	Subpopulation B	Rituximab 1 Zyklus: 2 x 1.000 mg i. v. im Abstand von 2 Wochen (1000 mg i. v. pro Gabe) Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus: min. 24 Wochen	4 (max. 2 Zyklen pro Jahr)
		MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	52

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Etanercept kann auch einmal wöchentlich à 50 mg verabreicht werden (= 52 Behandlungen pro Jahr). Es wird hier nur die Verabreichung zweimal wöchentlich à 25 mg dargestellt, da kein Kostenunterschied vorhanden ist.

b: Tocilizumab kann auch alle vier Wochen i. v. à 8 mg/kg KG verabreicht werden. Es wird hier nur die Verabreichung s. c. einmal wöchentlich à 162 mg dargestellt, da diese die wirtschaftlichere Variante ist.

c: Abatacept kann auch alle vier Wochen i. v. à 10 mg/kg KG verabreicht werden. Es wird hier nur die Verabreichung s. c. einmal wöchentlich à 125 mg dargestellt, da diese die wirtschaftlichere Variante ist.

d: Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA indiziert.

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [3-14].

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Baricitinib (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen.	365	Baricitinib 1 x täglich (4 mg/ Tag) oder 1 x täglich (2 mg/Tag)	1.460 mg oder 730 mg (Amtliche DDD nicht verfügbar)
		52	MTX (Tablette) 1 x wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 x wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	156 – 416 DDD oder 156 – 520 DDD (s. c.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B	26	Adalimumab jede 2. Woche (40 mg s. c.)	358,62 DDD
		52	MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	156 – 416 DDD oder 156 – 520 DDD (s. c.)
Etanercept (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B	104	Etanercept 2 × wöchentlich (25 mg s. c.) ^a	371,43 DDD
		52	MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	156 – 416 DDD oder 156 – 520 DDD (s. c.)
Certolizumab-Pegol (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B	26	Certolizumab-Pegol alle 2 Wochen (200 mg s. c.)	371,43 DDD
		52	MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	156 – 416 DDD oder 156 – 520 DDD (s. c.)
Tocilizumab (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Subpopulation B	52	Tocilizumab 1 × wöchentlich (162 mg s. c.) ^b	421,20 DDD
		52	MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	156 – 416 DDD oder 156 – 520 DDD (s. c.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Golimumab in Kombination mit MTX	Subpopulation B	12	Golimumab 1 × monatlich (50 mg s. c.)	361,45 DDD
		52	MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	156 – 416 DDD oder 156 – 520 DDD (s. c.)
Abatacept in Kombination mit MTX	Subpopulation B	52	Abatacept 1 × wöchentlich (125 mg s. c.) ^c	240,74 DDD
		52	MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	156 – 416 DDD oder 156 – 520 DDD (s. c.)
Rituximab ^d in Kombination mit MTX	Subpopulation B	4	1 Zyklus: 2 x 1.000 mg i. v. im Abstand von 2 Wochen (1000 mg i. v. pro Gabe) Abstand bis zum nächsten Behandlungszyklus: min. 24 Wochen	125 DDD
		52	MTX (Tablette) 1 × wöchentlich (7,5 – 20 mg/Woche) oder MTX (Fertigspritze) 1 × wöchentlich (7,5 – 25 mg/Woche)	156 – 416 DDD oder 156 – 520 DDD (s. c.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Etanercept kann auch einmal wöchentlich à 50 mg verabreicht werden (= 52 Behandlungen pro Jahr). Es wird hier nur die Verabreichung zweimal wöchentlich à 25 mg dargestellt, da kein Kostenunterschied vorhanden ist.</p> <p>b: Tocilizumab kann auch alle vier Wochen i. v. à 8 mg/kg KG verabreicht werden. Es wird hier nur die Verabreichung s. c. einmal wöchentlich à 162 mg dargestellt, da diese die wirtschaftlichere Variante ist.</p> <p>c: Abatacept kann auch alle vier Wochen i. v. à 10 mg/kg KG verabreicht werden. Es wird hier nur die Verabreichung s. c. einmal wöchentlich à 125 mg dargestellt, da diese die wirtschaftlichere Variante ist.</p> <p>d: Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA indiziert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [3-14].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der in Tabelle 3-14 genannten Arzneimittel wurde mittels Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels und der Angaben der amtlichen Fassung des anatomisch-therapeutisch-chemischer (ATC)-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2016 ermittelt. Die Fassung wurde vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information herausgegeben [17].

Da die berechneten Angaben zur DDD aus den Fachinformationen oft nicht mit den amtlichen DDD der jeweiligen Arzneimittel übereinstimmen, wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch in DDD der einzelnen Arzneimittel aus Tabelle 3-14 wurde wie folgt hergeleitet:

- Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge pro Patient und Jahr (Jahresverbrauch).
- Berechnung der DDD Anzahl für die jeweiligen Arzneimittel und Angabe der amtlichen DDD.

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr wurde die Anzahl Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge pro Gabe multipliziert.

Tabelle 3-15: Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge

Arzneimittel	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Verbrauch pro Gabe in mg	Gesamtmenge pro Jahr in mg
Zu bewertendes Arzneimittel			
Baricitinib (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Baricitinib: 365	4 mg oder 2 mg	365 x 4 mg = 1.460 mg oder 365 x 2 mg = 730 mg
	MTX: 52	MTX (Tablette) 7,5 – 20 mg oder MTX (Fertigspritze) 7,5 – 25 mg	52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 20 mg = 1.040 mg oder 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 25 mg = 1.300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Adalimumab: 26	40 mg	26 x 40 mg = 1.040 mg
	Methotrexat: 52	MTX (Tablette) 7,5 – 20 mg oder MTX (Fertigspritze) 7,5 – 25 mg	52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 20 mg = 1.040 mg oder 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 25 mg = 1.300 mg
Etanercept (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Etanercept ^a : 104	25 mg	104 x 25 mg = 2.600 mg
	Methotrexat: 52	MTX (Tablette) 7,5 – 20 mg oder MTX (Fertigspritze) 7,5 – 25 mg	52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 20 mg = 1.040 mg oder 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 25 mg = 1.300 mg
Certolizumab-Pegol (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Certolizumab-Pegol: 26	200 mg	26 x 200 mg = 5.200 mg
	Methotrexat: 52	MTX (Tablette) 7,5 – 20 mg oder MTX (Fertigspritze) 7,5 – 25 mg	52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 20 mg = 1.040 mg oder 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 25 mg = 1.300 mg
Tocilizumab (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Tocilizumab ^b : 52	162 mg	52 x 162 mg = 8.424 mg
	Methotrexat: 52	MTX (Tablette) 7,5 – 20 mg oder MTX (Fertigspritze) 7,5 – 25 mg	52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 20 mg = 1.040 mg oder 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 25 mg = 1.300 mg
Golimumab in Kombination mit MTX	Golimumab: 12	50 mg	12 x 50 mg = 600 mg
	Methotrexat: 52	MTX (Tablette) 7,5 – 20 mg oder MTX (Fertigspritze) 7,5 – 25 mg	52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 20 mg = 1.040 mg oder 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 25 mg = 1.300 mg

Arzneimittel	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Verbrauch pro Gabe in mg	Gesamtmenge pro Jahr in mg
Abatacept in Kombination mit MTX	Abatacept ^c : 52	125 mg	$52 \times 125 \text{ mg} = 6.500 \text{ mg}$
	Methotrexat: 52	MTX (Tablette) 7,5 – 20 mg oder MTX (Fertigspritze) 7,5 – 25 mg	$52 \times 7,5 \text{ mg} = 390 \text{ mg}$ $52 \times 20 \text{ mg} = 1.040 \text{ mg}$ oder $52 \times 7,5 \text{ mg} = 390 \text{ mg}$ $52 \times 25 \text{ mg} = 1.300 \text{ mg}$
Rituximab ^d in Kombination mit MTX	Rituximab: 4 (max. 2 Zyklen pro Jahr)	1.000 mg (i. v.)	$4 \times 1.000 \text{ mg} = 4.000 \text{ mg}$
	Methotrexat: 52	MTX (Tablette) 7,5 – 20 mg oder MTX (Fertigspritze) 7,5 – 25 mg	$52 \times 7,5 \text{ mg} = 390 \text{ mg}$ $52 \times 20 \text{ mg} = 1.040 \text{ mg}$ oder $52 \times 7,5 \text{ mg} = 390 \text{ mg}$ $52 \times 25 \text{ mg} = 1.300 \text{ mg}$

a: Etanercept kann auch einmal wöchentlich à 50 mg verabreicht werden (= 52 Behandlungen pro Jahr). Es wird hier nur die Verabreichung zweimal wöchentlich à 25 mg dargestellt, da kein Kostenunterschied vorhanden ist.

b: Tocilizumab kann auch alle vier Wochen i. v. à 8 mg/kg KG verabreicht werden. Es wird hier nur die Verabreichung s. c. einmal wöchentlich à 162 mg dargestellt, da diese die wirtschaftlichere Variante ist.

c: Abatacept kann auch alle vier Wochen i. v. à 10 mg/kg KG verabreicht werden. Es wird hier nur die Verabreichung s. c. einmal wöchentlich à 125 mg dargestellt, da diese die wirtschaftlichere Variante ist.

d: Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA indiziert.

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [3-14].

Zur Berechnung der DDD Anzahl für die jeweiligen Arzneimittel wurde die berechnete Gesamtmenge an Wirkstoff pro Jahr durch die amtliche DDD (Angaben der DDD in der amtlichen deutschen ATC Klassifikation) dividiert (Tabelle 3-16) [17].

Tabelle 3-16: Berechnung der DDD Anzahl

Arzneimittel	Gesamtmenge pro Jahr in mg	Amtliche DDD in mg	Berechnete DDD Anzahl
Zu bewertendes Arzneimittel			
Baricitinib (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Baricitinib 365 x 4 mg = 1.460 mg oder 365 x 2 mg = 730 mg	Nicht verfügbar	1.460 mg oder 730 mg
	MTX (Tablette) 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 20 mg = 1.040 mg oder MTX (Fertigspritze) 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 25 mg = 1.300 mg	2,5 mg	390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.040mg / 2,5 mg = 416DDD oder 390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.300 mg / 2,5 mg = 520 DDD
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Adalimumab 26 x 40 mg = 1.040 mg	2,9 mg	1.040 mg / 2,9 mg = 358,62 DDD
	MTX (Tablette) 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 20 mg = 1.040 mg oder MTX (Fertigspritze) 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 25 mg = 1.300 mg	2,5 mg	390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.040mg / 2,5 mg = 416DDD oder 390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.300 mg / 2,5 mg = 520 DDD
Etanercept ^a (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Etanercept ^a 104 x 25 mg = 2.600 mg	7 mg	2.600 mg / 7 mg = 371,43 DDD
	MTX (Tablette) 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 20 mg = 1.040 mg oder MTX (Fertigspritze) 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 25 mg = 1.300 mg	2,5 mg	390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.040mg / 2,5 mg = 416 DDD oder 390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.300 mg / 2,5 mg = 520 DDD
Certolizumab-Pegol (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Certolizumab-Pegol 26 x 200 mg = 5.200 mg	14 mg	5.200 mg / 14 mg = 371,43 DDD
	MTX (Tablette) 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 20 mg = 1.040 mg oder MTX (Fertigspritze) 52 x 7,5 mg = 390 mg 52 x 25 mg = 1.300 mg	2,5 mg	390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.040mg / 2,5 mg = 416 DDD oder 390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.300 mg / 2,5 mg = 520 DDD

Arzneimittel	Gesamtmenge pro Jahr in mg	Amtliche DDD in mg	Berechnete DDD Anzahl
Tocilizumab ^b (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Tocilizumab 52 × 162 mg = 8.424 mg	20 mg	8.424 mg / 20 mg = 421,20 DDD
	MTX (Tablette) 52 × 7,5 mg = 390 mg 52 × 20 mg = 1.040 mg oder MTX (Fertigspritze) 52 × 7,5 mg = 390 mg 52 × 25 mg = 1.300 mg	2,5 mg	390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.040mg / 2,5 mg = 416 DDD oder 390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.300 mg / 2,5 mg = 520 DDD
Golimumab in Kombination mit MTX	Golimumab 12 × 50 mg = 600 mg	1,66 mg	600 mg / 1,66 mg = 361,45 DDD
	MTX (Tablette) 52 × 7,5 mg = 390 mg 52 × 20 mg = 1.040 mg oder MTX (Fertigspritze) 52 × 7,5 mg = 390 mg 52 × 25 mg = 1.300 mg	2,5 mg	390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.040mg / 2,5 mg = 416 DDD oder 390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.300 mg / 2,5 mg = 520 DDD
Abatacept ^c in Kombination mit MTX	Abatacept 52 × 125 mg = 6.500 mg	27 mg	6.500 mg / 27 mg = 240,74 DDD
	MTX (Tablette) 52 × 7,5 mg = 390 mg 52 × 20 mg = 1.040 mg oder MTX (Fertigspritze) 52 × 7,5 mg = 390 mg 52 × 25 mg = 1.300 mg	2,5 mg	390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.040mg / 2,5 mg = 416 DDD oder 390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.300 mg / 2,5 mg = 520 DDD
Rituximab ^d in Kombination mit MTX	Rituximab 4 x 1.000 mg = 4.000 mg (i. v.)	32 mg	4.000 mg / 32 mg = 125 DDD
	MTX (Tablette) 52 × 7,5 mg = 390 mg 52 × 20 mg = 1.040 mg oder MTX (Fertigspritze) 52 × 7,5 mg = 390 mg 52 × 25 mg = 1.300 mg	2,5 mg	390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.040mg / 2,5 mg = 416 DDD oder 390 mg / 2,5 mg = 156 DDD 1.300 mg / 2,5 mg = 520 DDD

a: Etanercept kann auch einmal wöchentlich à 50 mg verabreicht werden (= 52 Behandlungen pro Jahr). Es wird hier nur die Verabreichung zweimal wöchentlich à 25 mg dargestellt, da kein Kostenunterschied vorhanden ist.

b: Tocilizumab kann auch alle vier Wochen i. v. à 8 mg/kg KG verabreicht werden. Es wird hier nur die Verabreichung s. c. einmal wöchentlich à 162 mg dargestellt, da diese die wirtschaftlichere Variante ist.

c: Abatacept kann auch alle vier Wochen i. v. à 10 mg/kg KG verabreicht werden. Es wird hier nur die Verabreichung s. c. einmal wöchentlich à 125 mg dargestellt, da diese die wirtschaftlichere Variante ist.

d: Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA indiziert.

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [3-14].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung in Euro (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Baricitinib (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Baricitinib 4.994,19 (98 Stk)	Baricitinib 4.710,47 [1,77 ^b , 281,95 ^c]
	MTX (Tablette) 7,5 mg: 33,42 ^a (30 Stk, N3) 10 mg: 41,29 ^a (30 Stk, N3) oder MTX (Fertigspritze) 7,5 mg: 86,49 (6 Stk, N2) 25 mg: 280,00 (12 Stk, N3)	MTX (Tablette) 31,65 [1,77 ^b , 0,00 ^c] 39,52 [1,77 ^b , 0,00 ^c] oder MTX (Fertigspritze) 47,59 [1,77 ^b , 3,58 ^c , 33,55 ^e] 265,46 [1,77 ^b , 12,77 ^c , 0,00 ^e]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Adalimumab (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Adalimumab 5.231,36 (6 Stk, N3)	Adalimumab 4.934,10 [1,77 ^b , 295,49 ^c]
	MTX (Tablette) 7,5 mg: 33,42 ^a (30 Stk, N3) 10 mg: 41,29 ^a (30 Stk, N3) oder MTX (Fertigspritze) 7,5 mg: 86,49 (6 Stk, N2) 25 mg: 280,00 (12 Stk, N3)	MTX (Tablette) 31,65 [1,77 ^b , 0,00 ^c] 39,52 [1,77 ^b , 0,00 ^c] oder MTX (Fertigspritze) 47,59 [1,77 ^b , 3,58 ^c , 33,55 ^e] 265,46 [1,77 ^b , 12,77 ^c , 0,00 ^e]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Kosten pro Packung in Euro (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht- medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Etanercept ^d (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Etanercept ^d 5.231,36 (24 Stk, N3)	Etanercept ^d 4.934,10 [1,77 ^b , 295,49 ^c]
	MTX (Tablette) 7,5 mg: 33,42 ^a (30 Stk, N3) 10 mg: 41,29 ^a (30 Stk, N3) oder MTX (Fertigspritze) 7,5 mg : 86,49 (6 Stk, N2) 25 mg: 280,00 (12 Stk, N3)	MTX (Tablette) 31,65 [1,77 ^b , 0,00 ^c] 39,52 [1,77 ^b , 0,00 ^c] oder MTX (Fertigspritze) 47,59 [1,77 ^b , 3,58 ^c , 33,55 ^e] 265,46 [1,77 ^b , 12,77 ^c , 0,00 ^e]
Certolizumab-Pegol (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Certolizumab-Pegol 4.610,45 (6 Stk, N2)	Certolizumab-Pegol 4.348,65 [1,77 ^b , 260,03 ^c]
	MTX (Tablette) 7,5 mg: 33,42 ^a (30 Stk, N3) 10 mg: 41,29 ^a (30 Stk, N3) oder MTX (Fertigspritze) 7,5 mg: 86,49 (6 Stk, N2) 25 mg: 280,00 (12 Stk, N3)	MTX (Tablette) 31,65 [1,77 ^b , 0,00 ^c] 39,52 [1,77 ^b , 0,00 ^c] oder MTX (Fertigspritze) 47,59 [1,77 ^b , 3,58 ^c , 33,55 ^e] 265,46 [1,77 ^b , 12,77 ^c , 0,00 ^e]
Tocilizumab (Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Tocilizumab 5.231,36 (12 Stk, N3)	Tocilizumab 4.934,10 [1,77 ^b , 295,49 ^c]
	MTX (Tablette) 7,5 mg: 33,42 ^a (30 Stk, N3) 10 mg: 41,29 ^a (30 Stk, N3) oder MTX (Fertigspritze) 7,5 mg: 86,49 (6 Stk, N2) 25 mg: 280,00 (12 Stk, N3)	MTX (Tablette) 31,65 [1,77 ^b , 0,00 ^c] 39,52 [1,77 ^b , 0,00 ^c] oder MTX (Fertigspritze) 47,59 [1,77 ^b , 3,58 ^c , 33,55 ^e] 265,46 [1,77 ^b , 12,77 ^c , 0,00 ^e]
Golimumab in Kombination mit MTX	Golimumab 5.308,97 (3 Stk, N2)	Golimumab 5.007,28 [1,77 ^b , 299,92 ^c]
	MTX (Tablette) 7,5 mg: 33,42 ^a (30 Stk, N3) 10 mg: 41,29 ^a (30 Stk, N3) oder MTX (Fertigspritze) 7,5 mg: 86,49 (6 Stk, N2) 25 mg: 280,00 (12 Stk, N3)	MTX (Tablette) 31,65 [1,77 ^b , 0,00 ^c] 39,52 [1,77 ^b , 0,00 ^c] oder MTX (Fertigspritze) 47,59 [1,77 ^b , 3,58 ^c , 33,55 ^e] 265,46 [1,77 ^b , 12,77 ^c , 0,00 ^e]
Abatacept in Kombination mit MTX	Abatacept 4.414,53 (12 Stk, N3)	Abatacept 4.163,92 [1,77 ^b , 248,84 ^c]
	MTX (Tablette) 7,5 mg: 33,42 ^a (30 Stk, N3) 10 mg: 41,29 ^a (30 Stk, N3) oder MTX (Fertigspritze) 7,5 mg: 86,49 (6 Stk, N2) 25 mg: 280,00 (12 Stk, N3)	MTX (Tablette) 31,65 [1,77 ^b , 0,00 ^c] 39,52 [1,77 ^b , 0,00 ^c] oder MTX (Fertigspritze) 47,59 [1,77 ^b , 3,58 ^c , 33,55 ^e] 265,46 [1,77 ^b , 12,77 ^c , 0,00 ^e]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Kosten pro Packung in Euro (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht- medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Rituximab in Kombination mit MTX	Rituximab 500 mg: 2.044,49 (1 Stk, N1)	Rituximab 1.886,740 [1,77 ^b , 155,98 ^c]
	MTX (Tablette) 7,5 mg: 33,42 ^a (30 Stk, N3) 10 mg: 41,29 ^a (30 Stk, N3) oder MTX (Fertigspritze) 7,5 mg: 86,49 (6 Stk, N2) 25 mg: 280,00 (12 Stk, N3)	MTX (Tablette) 31,65 [1,77 ^b , 0,00 ^c] 39,52 [1,77 ^b , 0,00 ^c] oder MTX (Fertigspritze) 47,59 [1,77 ^b , 3,58 ^c , 33,55 ^c] 265,46 [1,77 ^b , 12,77 ^c , 0,00 ^c]
<p>a: Festbetrag. b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €). c: Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V. d: Ein Etanercept-Biosimilar ist verfügbar. Aufgrund des geringen Marktanteils und der mangelnden Substituierbarkeit von Biosimilars wird hier jedoch der Enbrel-Preis angegeben. e: Preismoratoriumsrabatt nach § 130 a Abs. 3 a SGB V. Quelle: [18].</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde der Lauer-Taxe online (Stand: 25.01.2017) entnommen [18].

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) [19-20].

Baricitinib

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe sind die Packungsgrößen mit jeweils 98 Tabletten die wirtschaftlichsten Packungsgrößen. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärken 2 mg und 4 mg die in Tabelle 3-18 aufgeführten Kosten für die GKV.

Tabelle 3-18: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von Baricitinib pro Packungsgröße

Wirkstärke	Kosten pro Packung (in Euro)	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (in Euro)	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V Abs. 1 (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene AM)	Menge pro Packung (Tablette)	Kosten pro Stück (Tablette)
4 mg ^a	4.994,19	1,77	281,95	98	48,07

a: Baricitinib kann auch einmal täglich à 2 mg verabreicht werden. Es wird hier nur die 4 mg dargestellt, da kein Kostenunterschied vorhanden ist.
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [21].

Methotrexat (Tablette)

Gemäß der Angaben in der Lauer-Taxe sind die Packungsgrößen mit jeweils 30 Tabletten (N3) die wirtschaftlichsten Packungsgrößen. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärken 7,5 mg und 10 mg die in Tabelle 3-19 aufgeführten Kosten für die GKV.

Tabelle 3-19: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von MTX (Tablette) pro Wirkstärke und Packungsgröße

Wirkstärke	Kosten pro Packung (Festbetrag) (in Euro)	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (in Euro)	Menge pro Packung (Tablette)	Kosten pro Stück (Tablette)
7,5 mg	33,42	1,77	30	1,06
10 mg	41,29	1,77	30	1,32

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [18].

Methotrexat (Fertigspritze)

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe ist für die Wirkstärke 7,5 mg die Packungsgröße mit jeweils sechs Fertigspritzen (N2) die wirtschaftlichste Packungsgröße und für die Wirkstärke 25 mg die Packung mit 12 Fertigspritzen (N3). Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärken 7,5 mg, 15 mg und 25 mg die in Tabelle 3-20 folgenden aufgeführten Kosten für die GKV.

Tabelle 3-20: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von MTX (Fertigspritze) pro Wirkstärke und Packungsgröße

Wirkstärke	Kosten pro Packung (in Euro)	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (in Euro)	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V Abs. 1 (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene AM)	Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V	Menge pro Packung (Fertigspritze)	Kosten pro Stück (Fertigspritze)
7,5 mg	86,49	1,77	3,58	33,55	6	7,93
25 mg	280,00	1,77	12,77	0	12	22,12

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [18].

Adalimumab

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe ist die Packungsgröße mit jeweils sechs Fertigspritzen (N3) die wirtschaftlichste Packungsgröße. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärke 40 mg die Tabelle 3-21 aufgeführten Kosten für die GKV.

Tabelle 3-21: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Adalimumab

Wirkstärke	Kosten pro Packung (in Euro)	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (in Euro)	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V Abs. 1 (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene AM)	Menge pro Packung (Fertigspritze)	Kosten pro Stück (Fertigspritze)
40 mg	5.231,36	1,77	295,49	6	822,35

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [18].

Etanercept

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe ist die Packungsgröße mit jeweils 24 Fertigspritzen (N3) die wirtschaftlichste Packungsgröße. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärke 25 mg die in Tabelle 3-22 aufgeführten Kosten für die GKV. Ein Etanercept-Biosimilar ist verfügbar. Aufgrund des geringen Marktanteils und der mangelnden Substituierbarkeit von Biosimilars werden jedoch die Kosten von Enbrel berücksichtigt.

Tabelle 3-22: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Etanercept

Wirkstärke	Kosten pro Packung (in Euro)	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (in Euro)	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V Abs. 1 (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene AM)	Menge pro Packung (Fertigspritze)	Kosten pro Stück (Fertigspritze)
25 mg ^a	5.231,36	1,77	295,49	24	411,18

a: Etanercept kann auch einmal wöchentlich à 50 mg verabreicht werden (= 52 Behandlungen pro Jahr). Es wird hier nur die Verabreichung zweimal wöchentlich à 25 mg dargestellt, da kein Kostenunterschied vorhanden ist. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [18].

Certolizumab-Pegol

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe ist die Packungsgröße mit jeweils 6 Fertigspritzen (N2) die wirtschaftlichste Packungsgröße. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärke 200 mg die in Tabelle 3-23 aufgeführten Kosten für die GKV.

Tabelle 3-23: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Certolizumab-Pegol

Wirkstärke	Kosten pro Packung (in Euro)	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (in Euro)	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V Abs. 1 (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene AM)	Menge pro Packung (Fertigspritze)	Kosten pro Stück (Fertigspritze)
200 mg	4.610,45	1,77	260,03	6	724,78

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [18].

Tocilizumab

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe ist die Packungsgröße mit jeweils 12 Fertigspritzen (N3) die wirtschaftlichste Packungsgröße. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärke 162 mg die in Tabelle 3-24 aufgeführten Kosten für die GKV.

Tabelle 3-24: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Tocilizumab

Wirkstärke	Kosten pro Packung (in Euro)	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (in Euro)	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V Abs. 1 (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene AM)	Menge pro Packung (Fertigspritze)	Kosten pro Stück (Fertigspritze)
162 mg ^a	5.231,36	1,77	295,49	12	411,18

a: Tocilizumab kann auch alle vier Wochen i. v. à 8 mg/kg KG verabreicht werden. Es wird hier nur die Verabreichung s. c. einmal wöchentlich à 162 mg dargestellt, da diese die wirtschaftlichere Variante ist. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [18].

Golimumab

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe ist die Packungsgröße mit jeweils drei Fertigspritzen (N2) die wirtschaftlichste Packungsgröße. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärke 50 mg die in Tabelle 3-25 aufgeführten Kosten für die GKV.

Tabelle 3-25: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Golimumab

Wirkstärke	Kosten pro Packung (in Euro)	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (in Euro)	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V Abs. 1 (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene AM)	Menge pro Packung (Fertigspritze)	Kosten pro Stück (Fertigspritze)
50 mg	5.308,97	1,77	299,92	3	1.669,09

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [18].

Abatacept

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe ist die Packungsgröße mit jeweils 12 Fertigspritzen (N3) die wirtschaftlichste Packungsgröße. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärke 125 mg die in Tabelle 3-26 aufgeführten Kosten für die GKV.

Tabelle 3-26: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Abatacept

Wirkstärke	Kosten pro Packung (in Euro)	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (in Euro)	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V Abs. 1 (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene AM)	Menge pro Packung (Fertigspritze)	Kosten pro Stück (Fertigspritze)
125 mg ^a	4.414,53	1,77	248,84	12	346,99

a: Abatacept kann auch alle vier Wochen i. v. à 10 mg/kg KG verabreicht werden. Es wird hier nur die Verabreichung s. c. einmal wöchentlich à 125 mg dargestellt, da diese die wirtschaftlichere Variante ist.
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [18].

Rituximab

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe ist die Packungsgröße mit jeweils einer Durchstechflasche zur Herstellung einer Infusionslösung (N1) die wirtschaftlichste Packungsgröße. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärke 500 mg die in aufgeführten Kosten für die GKV.

Tabelle 3-27: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Rituximab

Wirkstärke	Kosten pro Packung (in Euro)	Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (in Euro)	Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V Abs. 1 (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene AM)	Preismoratoriumsrabatt nach § 130 a Abs. 3 a SGB V	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Kosten pro Stück (Durchstechflasche)
500 mg	2.044,49	1,77	113,49	42,49	1	1.886,74

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [18].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Baricitinib	Subpopulation B: Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen.	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 × vor Therapie	1
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1 × vor Therapie	1
		virale Hepatitis C-Serologie	1 × vor Therapie	1
		Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 × vor der Therapie	1
		Messung von Cholesterin	alle 6 Monate	2
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	alle 3 Monate	4
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und Bilirubin	alle 3 Monate	4
Baricitinib in Kombination mit MTX	Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 × vor Therapie	1
		Test auf HBV-Infektion inkl. Hepatitis Serologie (vor der Behandlung)	1 × vor Therapie	1
		virale Hepatitis-Serologie (A; C)	1 × vor Therapie	1
		Messung von Cholesterin	alle 6 Monate	2
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	alle 3 Monate	4
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und	alle 3 Monate	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Bilirubin		
		Messung von Serumalbumin	1 × vor der Therapie	1
		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatin)	alle 3 Monate	4
		Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 × vor der Therapie	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Etanercept Certolizumab-Pegol Tocilizumab	Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 × vor Therapie	1
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1 × vor Therapie	1
Rituximab	Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 × vor Therapie	1
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1 × vor Therapie	1
		Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	2 × pro Zyklus	4
		Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk)	2 × pro Zyklus	4
		Mechanisierte Leukozytendifferenzierung	1 × vor jedem Zyklus	2
Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab, Abatacept in Kombination mit MTX	Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 × vor Therapie	1
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1 × vor Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	alle 3 Monate	4
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und Bilirubin	alle 3 Monate	4
		Messung von Serumalbumin	1 × vor der Therapie	1
		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin)	alle 3 Monate	4
		Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 × vor der Therapie	1
		virale Hepatitis-Serologie (A; C)	1 × vor der Therapie	1
Rituximab in Kombination mit MTX	Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 × vor Therapie	1
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1 × vor Therapie	1
		Infusionskosten (ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge)	2 × pro Zyklus	4
		Infusionskosten (Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk)	2 × pro Zyklus	4
		Mechanisierte Leukozytendifferenzierung	1 × vor jedem Zyklus	2
		Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten	alle 3 Monate	4
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und Bilirubin	alle 3 Monate	4
		Messung von Serumalbumin	1 × vor der Therapie	1
		Kontrolle der Nieren-	alle 3 Monate	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		funktion (Serumkreatinin)		
		Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 × vor der Therapie	1
		virale Hepatitis-Serologie (A; C)	1 × vor der Therapie	1
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [3-14].				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Baricitinib und den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen. Da die einzelnen Fachinformationen teilweise Unterschiede in den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zeigen, wurde eine detaillierte Auflistung der unterschiedlichen Leistungen erstellt. Für alle Therapien wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Daher beziehen sich die Angaben zu den regelmäßig anfallenden zusätzlichen GKV-Leistungen auf die Erhaltungstherapie. Zur vollständigen Darstellung der Kosten, werden die jeweiligen Untersuchungen, die vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden sollten, ebenfalls aufgeführt.

Baricitinib

Die Patienten sollten vor Beginn einer Olumiant®-Therapie auf Tuberkulose (TB) getestet werden. Vor Beginn einer Olumiant®-Therapie sollte zudem ein Screening auf eine virale Hepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung, d. h. alle drei Monate, sollte ein Blutbild (absolute Neutrophilenzahl (ANC), absolute Lymphozytenzahl (ALC), Hämoglobin (Hb)) sowie eine Kontrolle der leberbezogene Enzyme durchgeführt werden. Die Lipidparameter sollten etwa zwölf Wochen nach Beginn der Olumiant®-Therapie überprüft werden, danach alle sechs Monate. Weiterhin sollte vor der Therapie eine Messung der Nierenfunktion durchgeführt werden [5].

Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab und Abatacept

Bei einer Therapie mit Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab oder Abatacept sowie Rituximab müssen Patienten laut Fachinformation vor Beginn der Behandlung sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Geeignete *Screening*-Tests wie ein Tuberkulin-Hauttest und eine Röntgen-Thoraxaufnahme sollten dafür bei allen Patienten durchgeführt werden. Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn der Therapie mit den genannten Biologika auf eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion untersucht werden [3-4,6,9,13-14].

Rituximab

Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Rituximab eine Testung auf eine HBV-Infektion durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den HBsAg-Status (HBV *Surface Antigen*; HBV-Oberflächenantigen) und den HBcAb-Status (HBV *Core Antibody*; HBV-*Core*-Antikörper) beinhalten. Vor jedem Zyklus mit Rituximab sowie in regelmäßigen Abständen bis zu sechs Monate nach Beendigung der Behandlung und bei Anzeichen und Symptomen einer Infektion ist eine Bestimmung der Anzahl der Neutrophilen im Blut durchzuführen [12].

Die zubereitete Lösung von Rituximab sollte mittels separatem Zugang als i. v. Infusion verabreicht werden. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen eines beginnenden Zytokin-Freisetzungssyndroms zu überwachen. Somit fallen pro Behandlung Infusionskosten für ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge an (max. viermal pro Behandlungsjahr). Vor jeder Infusion von Rituximab sollte immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum verabreicht werden. Um die Häufigkeit und den Schweregrad von infusionsbedingten Reaktionen (*Infusion Related Reaction, IRR*) zu verringern, sollte bei RA ebenfalls eine Prämedikation mit Glukokortikoiden verabreicht werden. Da die Dosierung der Prämedikation jedoch patientenindividuell unterschiedlich ist, werden die anfallenden Kosten bei der Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen nicht berücksichtigt.

Die Herstellung einer parenteralen Rituximab-Lösung erfolgt vor jeder Behandlung durch die Apotheke und wird über die sogenannte Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) abgerechnet (Hilfstaxe Anlage 3). Somit fallen pro Behandlungsjahr max. viermal Kosten zur Herstellung und Verabreichung einer Infusion an.

Kombinationstherapien

Bei einer Kombinationstherapie kommen die zusätzlichen GKV-Leistungen der Einzeltherapien in Betracht. Für den Fall gleicher GKV-Leistungen sind diese nur einmal durchzuführen/abzurechnen. Bei unterschiedlichen GKV-Leistungen der Einzeltherapien summieren sich diese. Dies wird in Tabelle 3-30 entsprechend dargestellt.

Kombinationstherapie mit MTX

Bei einer Kombinationstherapie mit MTX sollen laut Fachinformation alle drei Monate ein Blutbild, einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten, eine Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und eine Messung der Nierenfunktion durchgeführt werden. Somit fallen während der Erhaltungstherapie jeweils vier Untersuchungen pro Jahr an.

Weiterhin sollen einmal vor der Therapie eine Messung des Serumalbumins und eine Kontrolle der Nierenfunktion und eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden. Falls erforderlich soll vor der Therapie ein Tuberkulose-Ausschluss durchgeführt werden [10-11].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-28 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung): HBV-DNA (EBM: 32823)	89,50
HBs-Antigen (EBM: 32781)	5,50
anti-HBs-Antikörper (EBM: 32617)	5,50
anti-HBc-Antikörper (EBM: 32614)	5,90
Test auf latente und aktive Tuberkulose: Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN- γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (EBM: 32670)	58,00
Tuberkulintestung (EBM: 02200)	0,95 (9 Punkte)
Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, zwei Ebenen (EBM: 34241)	16,01 (152 Punkte)
Konsiliarpauschale (EBM: 24211)	4,63 (44 Punkte)
Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten (EBM: 32051)	0,40
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM: 32122)	1,10
Cholesterin gesamt (EBM: 32060)	0,25
Kontrolle der leberbezogenen Enzyme: GOT (EBM: 32069)	0,25
GPT (EBM: 32070)	0,25
Gamma-GT (EBM: 32071)	0,25
AP (EBM: 32068)	0,25
Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Protein im Urin, Harnsediment): Kreatinin, enzymatisch (EBM: 32067)	0,40
Gesamteiweiß im Liquor oder Harn (EBM: 32237)	6,30
Mikroskopische Untersuchung des Harns auf morphologische Bestandteile (EBM: 32031)	0,25

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung von Bilirubin (EBM: 32058)	0,25
Messung von Serumalbumin (EBM: 32435)	3,40
Virus Hepatitis-Serologie (A,B,C): HAV-Antikörper (EBM: 32612)	5,80
HBs-Antikörper (EBM: 32617)	5,50
HCV-Antikörper (EBM: 32618)	9,80
Infusionskosten: Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge – Infusionen (EBM: 01510)	52,86 (502 Punkte)
Herstellung parenteraler Lösungen mit mAK ^a	71,00
Mechanisierte Leukozytendifferenzierung (EBM: 32121)	0,60
a: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6 (Stand: 01.10.2015). Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [22].	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet entnommen. Die Kostenangaben ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [22].

Geben Sie in Tabelle 3-30 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-28 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-29 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und Subpopulation B insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (untere Spanne)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (obere Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baricitinib	Subpopulation B: Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung) inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	79,59	1.321.114,41	2.137.787,40
		Test auf HBV-Infektion inkl. Hepatitis Serologie (vor der Behandlung)	106,40	1.766.133,60	2.857.904,00
		virale Hepatitis C-Serologie	9,80	162.670,20	263.228,00
		Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	6,95	115.363,05	186.677,00
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	4,40	73.035,60	118.184,00
		Messung von Cholesterin gesamt	0,50	8.299,50	13.430,00
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und Bilirubin	5,00	82.995,00	134.300,00
Summe Baricitinib Monotherapie			212,64	3.529.611,36	5.711.510,40

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (untere Spanne)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (obere Spanne)
Baricitinib in Kombination mit MTX	Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung) inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	79,59	1.321.114,41	2.137.787,40
		Test auf HBV-Infektion inkl. Hepatitis Serologie (vor der Behandlung)	106,4	1.766.133,60	2.857.904,00
		virale Hepatitis-Serologie (A; C)	15,60	258.944,40	419.016,00
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	4,40	73.035,60	118.184,00
		Messung von Cholesterin gesamt	0,50	8.299,50	13.430,00
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und Bilirubin	5,00	82.995,00	134.300,00
		Messung von Serumalbumin	3,40	56.436,60	91.324,00
		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin)	1,60	26.558,40	42.976,00
		Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	6,95	115.363,05	186.677,00
Summe Baricitinib in Kombination mit MTX			223,44	3.708.880,56	6.001.598,40

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (untere Spanne)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (obere Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	79,59	1.321.114,41	2.137.787,40
		Test auf HBV-Infektion inkl. Hepatitis Serologie (vor der Behandlung)	106,40	1.766.133,60	2.857.904,00
Summe Adalimumab Monotherapie			185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
Adalimumab in Kombination mit MTX	Adalimumab: Subpopulation B	siehe Adalimumab Monotherapie	185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
	MTX: Subpopulation B	Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten	1,60	26.558,40	42.976,00
		Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und Bilirubin	5,00	82.995,00	134.300,00
		Messung von Serumalbumin	3,40	56.436,60	91.324,00
		Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin)	1,60	26.558,40	42.976,00
		Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	6,95	115.363,05	186.677,00
		virale Hepatitis-Serologie (A; C)	15,60	258.944,40	419.016,00
		Summe MTX		34,15	566.855,85
Summe Adalimumab in Kombination mit MTX			220,14	3.654.103,86	5.912.960,40

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (untere Spanne)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (obere Spanne)
Etanercept	Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	79,59	1.321.114,41	2.137.787,40
		Test auf HBV-Infektion inkl. Hepatitis Serologie (vor der Behandlung)	106,4	1.766.133,60	2.857.904,00
Summe Etanercept Monotherapie			185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
Etanercept in Kombination mit MTX	Etanercept: Subpopulation B	siehe Etanercept Monotherapie	185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
	MTX: Subpopulation B	siehe MTX unter Adalimumab in Kombination mit MTX	34,15	566.855,85	917.269,00
Summe Etanercept in Kombination mit MTX			220,14	3.654.103,86	5.912.960,40
Certolizumab-Pegol	Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	79,59	1.321.114,41	2.137.787,40
		Test auf HBV-Infektion inkl. Hepatitis Serologie (vor der Behandlung)	106,40	1.766.133,60	2.857.904,00
Summe Certolizumab-Pegol Monotherapie			185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX	Certolizumab-Pegol: Subpopulation B	siehe Certolizumab-Pegol Monotherapie	185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
	MTX: Subpopulation B	siehe MTX unter Adalimumab in Kombination mit MTX	34,15	566.855,85	917.269,00
Summe Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX			220,14	3.654.103,86	5.912.960,40

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (untere Spanne)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (obere Spanne)
Tocilizumab	Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	79,59	1.321.114,41	2.137.787,40
		Test auf HBV-Infektion inkl. Hepatitis Serologie (vor der Behandlung)	106,40	1.766.133,60	2.857.904,00
Summe Tocilizumab Monotherapie			185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
Tocilizumab in Kombination mit MTX	Tocilizumab: Subpopulation B	siehe Tocilizumab Monotherapie	185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
	MTX: Subpopulation B	siehe MTX unter Adalimumab in Kombination mit MTX	34,15	566.855,85	917.269,00
Summe Tocilizumab in Kombination mit MTX			220,14	3.654.103,86	5.912.960,40
Golimumab in Kombination mit MTX	Golimumab: Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	79,59	1.321.114,41	2.137.787,40
		Test auf HBV-Infektion inkl. Hepatitis Serologie (vor der Behandlung)	106,40	1.766.133,60	2.857.904,00
	MTX: Subpopulation B	siehe MTX unter Adalimumab in Kombination mit MTX	34,15	566.855,85	917.269,00
Summe Golimumab in Kombination mit MTX			220,14	3.654.103,86	5.912.960,40

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (untere Spanne)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (obere Spanne)
Abatacept in Kombination mit MTX	Abatacept: Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	79,59	1.321.114,41	2.137.787,40
		Test auf HBV-Infektion inkl. Hepatitis Serologie (vor der Behandlung)	106,40	1.766.133,60	2.857.904,00
	MTX: Subpopulation B	siehe MTX unter Adalimumab in Kombination mit MTX	34,15	566.855,85	917.269,00
Summe Abatacept in Kombination mit MTX			220,14	3.654.103,86	5.912.960,40
Rituximab in Kombination mit MTX	Rituximab: Subpopulation B	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	79,59	1.321.114,41	2.137.787,40
		Test auf HBV-Infektion inkl. Hepatitis Serologie (vor der Behandlung)	106,40	1.766.133,60	2.857.904,00
		Mechanisierte Leukozytendifferenzierung	1,20	19.918,80	32.232,00
		Infusionskosten: Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge – Infusionen	211,44	3.509.692,56	5.679.278,40
		Herstellung parenteraler Lösungen mit mAK ^a	284,00	4.714.116,00	7.628.240,00
	MTX: Subpopulation B	siehe MTX unter Adalimumab in Kombination mit MTX	34,15	566.855,85	917.269,00
Summe Rituximab in Kombination mit MTX			716,78	11.897.831,22	19.252.710,80
<p>a: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6 (Stand: 01.10.2015). Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [3-14].</p>					

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-31 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und für Subpopulation B insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (untere Spanne)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (obere Spanne)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b} (untere Spanne)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b} (obere Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baricitinib	Subpopulation B: Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen.	AMK: 17.544,10	17.544,10	291.214.473,56	471.234.457,48
		ZK: 212,64	212,64	3.529.611,36	5.711.510,40
Summe Baricitinib Monotherapie		17.756,74	17.756,74	294.744.084,92	476.945.967,88
Baricitinib in Kombination mit MTX	Baricitinib: Subpopulation B	AMK: 17.544,10	17.544,10	291.214.473,56	471.234.457,48
	MTX: Subpopulation B	AMK: 54,86	137,00	910.621,14	3.679.891,63
	Subpopulation B	ZK: 223,44	223,44	3.708.880,56	6.001.598,40
Summe Baricitinib in Kombination mit MTX		17.822,40	17.904,54	295.833.975,26	480.915.947,51
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	Subpopulation B	AMK: 21.381,10	21.381,10	354.904.878,90	574.296.346,00
		ZK: 185,99	185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
Summe Adalimumab Monotherapie		21.567,09	21.567,09	357.992.126,91	579.292.037,40

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (untere Spanne)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (obere Spanne)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b} (untere Spanne)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b} (obere Spanne)
Adalimumab in Kombination mit MTX	Adalimumab: Subpopulation B	siehe Adalimumab Monotherapie	21.567,09	357.992.126,91	579.292.037,40
	MTX: Subpopulation B	AMK: 54,86	137,00	910.621,14	3.679.891,63
		ZK: 34,15	34,15	566.855,85	917.269,00
Summe MTX		89,01	171,15	1.477.476,99	4.597.160,63
Summe Adalimumab in Kombination mit MTX		21.656,10	21.738,24	359.469.603,90	583.889.198,03
Etanercept	Subpopulation B	AMK: 21.381,10	21.381,10	354.904.878,90	574.296.346,00
		ZK: 185,99	185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
Summe Etanercept Monotherapie		21.567,09	21.567,09	357.992.126,91	579.292.037,40
Etanercept in Kombination mit Methotrexat	Etanercept: Subpopulation B	siehe Etanercept Monotherapie	21.567,09	357.992.126,91	579.292.037,40
	MTX: Subpopulation B	siehe MTX unter Adalimumab in Kombination mit MTX	171,15	1.477.476,99	4.597.160,63
Summe Etanercept in Kombination mit MTX		21.656,10	21.738,24	359.469.603,90	583.889.198,03
Certolizumab-Pegol	Subpopulation B	AMK: 18.844,15	18.844,15	312.794.045,85	506.153.869,00
		ZK: 185,99	185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
Summe Certolizumab-Pegol Monotherapie		19.030,14	19.030,14	315.881.293,86	511.149.560,40
Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX	Certolizumab-Pegol: Subpopulation B	siehe Certolizumab-Pegol Monotherapie	19.030,14	315.881.293,86	511.149.560,40
	MTX: Subpopulation B	siehe MTX unter Adalimumab in Kombination mit MTX	171,15	1.477.476,99	4.597.160,63
Summe Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX		19.119,15	19.201,29	317.358.770,85	515.746.721,03
Tocilizumab	Subpopulation B	AMK: 21.381,10	21.381,10	354.904.878,90	574.296.346,00
		ZK: 185,99	185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
Summe Tocilizumab Monotherapie		21.567,09	21.567,09	357.992.126,91	579.292.037,40

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (untere Spanne)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (obere Spanne)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b} (untere Spanne)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b} (obere Spanne)
Tocilizumab in Kombination mit MTX	Tocilizumab: Subpopulation B	siehe Tocilizumab Monotherapie	21.567,09	357.992.126,91	579.292.037,40
	MTX: Subpopulation B	siehe MTX unter Adalimumab in Kombination mit MTX	171,15	1.477.476,99	4.597.160,63
Summe Tocilizumab in Kombination mit MTX		21.656,10	21.738,24	359.469.603,90	583.889.198,03
Golimumab in Kombination mit MTX	Golimumab: Subpopulation B	AMK: 20.029,12	20.029,12	332.463.362,88	537.982.163,20
		ZK: 185,99	185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
	MTX: Subpopulation B	siehe MTX unter Adalimumab in Kombination mit MTX	171,15	1.477.476,99	4.597.160,63
Summe Golimumab in Kombination mit MTX		20.304,12	20.386,26	337.028.087,88	547.575.015,23
Abatacept in Kombination mit MTX	Abatacept: Subpopulation B	AMK: 18.043,65	18.043,65	299.506.601,68	484.652.528,53
		ZK: 185,99	185,99	3.087.248,01	4.995.691,40
	MTX: Subpopulation B	siehe MTX unter Adalimumab in Kombination mit MTX	171,15	1.477.476,99	4.597.160,63
Summe Abatacept in Kombination mit MTX		18.318,65	18.400,80	304.071.326,68	494.245.380,56
Rituximab in Kombination mit MTX	Rituximab: Subpopulation B	AMK: 15.093,92	15.093,92	250.543.978,08	405.422.691,20
		ZK: 716,78	716,78	11.897.831,22	19.252.710,80
	MTX: Subpopulation B	siehe MTX unter Adalimumab in Kombination mit MTX	171,15	1.477.476,99	4.597.160,63
Summe Rituximab in Kombination mit MTX		15.899,71	15.981,85	263.919.286,29	429.272.562,63
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde mit nicht-gerundeten Arzneimittelkosten gerechnet. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [3-14].</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird auf die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 Bezug genommen.

Die geschätzte Anzahl der von der GKV zu versorgenden Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde in Abschnitt 3.2.4 mit 16.599 – 26.860 RA-Patienten berechnet.

In einer Schätzung durch die *Lilly Deutschland GmbH*, basierend auf dem Produktprofil im Vergleich zu vergleichbaren Produkten, wurde die mittelfristige Erwartung an den Versorgungsanteil unter bestmöglicher Abschätzung zukünftiger Entwicklungen für die ersten fünf Jahre nach Markteinführung extrapoliert. Der zu erwartende Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation wird dabei auf 11% Patienten nach fünf Jahren geschätzt.

Bei diesem Versorgungsanteil innerhalb der Zielpopulation wäre demnach von rund 1.826 – 2.955 Patienten in der GKV auszugehen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets behandelt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapiekosten für den Abschnitt 3.3.5 wurden für alle Patienten berechnet, die voraussichtlich mit Baricitinib behandelt werden. Da jedoch aufgrund der Verfügbarkeit weiterer etablierter Therapien, davon auszugehen ist, dass nur ein Teil dieser Patienten mit Baricitinib behandelt wird, sind die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten wesentlich höher als in der Versorgungsrealität zu erwarten.

Auf Basis des geschätzten Anteils von 1.826 – 2.955 Patienten in der GKV wird mittelfristig (in den nächsten fünf Jahren) die folgende Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Baricitinib erwartet.

Tabelle 3-32: Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Baricitinib in den nächsten fünf Jahren

Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt (16.599 – 26.860 Patienten)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt für die erwartete Baricitinib-Patientenanzahl in 5 Jahren (1.826 – 2.955 Patienten)
Baricitinib Monotherapie: 294.744.084,92 – 476.945.967,88	Baricitinib Monotherapie: 32.423.802,58 – 52.471.159,16
Baricitinib in Kombination mit MTX: 295.833.975,26 – 480.915.947,51	Baricitinib in Kombination mit MTX: 32.543.697,74 – 52.907.916,04
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus den Fachinformationen herangezogen [3-14].

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den Fachinformationen entnommen [3-14].

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf:

- dem Herstellerabgabepreis für Olumiant[®], der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt wurde,
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2014 [19],
- und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130a SGB V [20].

Die Berechnung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie beruht auf:

- den Herstellerabgabepreisen und Apothekeneinkaufspreisen, die der Lauer-Taxe entnommen wurden,
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2014 [19],
- und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130a SGB V [20].

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation von Olumiant[®] [5], sowie den Fachinformationen der Vergleichstherapien entnommen [3-4,6-14].

Aktuelle Preisinformationen wurden in der Lauer-Taxe (Zugriff am 25.01.2017) und im EBM-Katalog recherchiert [18,22].

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden Angaben aus den Fachinformationen zugrunde gelegt [3-14], sowie die Angaben zu Kosten [19] und zu berücksichtigenden Rabatten (gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz)). Außerdem wurde, die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation zugrunde gelegt.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.6:

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden die Ergebnisse Lilly-interner Schätzungen zugrunde gelegt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. 2015.
2. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2014. Aufgerufen am: 16.01.2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Abatacept. ORENCIA® 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): EU/1/07/389/004-010. (Stand: August 2016). 2016.
4. AbbVie Ltd. Fachinformation. Adalimumab. Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): EU/1/03/256/002-005 (Stand: Dezember 2016). 2016.
5. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation. Baricitinib. Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer(n): 2 mg EU/1/16/1170/001-008; 4 mg EU/1/16/1170/009-016. (Stand: Februar 2017). 2017.
6. UCB Pharma S.A. Fachinformation. Certolizumab Pegol. Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): EU/1/09/544/001-004. (Stand: September 2016). 2016.
7. Pfizer Limited. Fachinformation. Etanercept. Enbrel® 25 mg Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): EU/1/99/126/013-015. (Stand: April 2016). 2016.
8. Pfizer Limited. Fachinformation. Etanercept. Enbrel® 50 mg Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): EU/1/99/126/016-018. (Stand: April 2016). 2016.
9. Janssen Biologics B.V. Fachinformation. Golimumab. Simponi® 50 mg Injektionslösung vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): Injektor EU/1/09/546/001-002, Fertigspritze EU/1/09/546/003-004. (Stand: Oktober 2016). 2016.
10. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation. Methotrexat. metex 7,5 mg/10 mg Tabletten. Zulassungsnummer(n): 28905.02.00-03.00. (Stand: November 2014). 2014.

11. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation. Methotrexat. Methotrexamed® 25 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): 82855.00.00. (Stand: Mai 2015). 2015.
12. Roche Registration Limited. Fachinformation. Rituximab. MabThera® i.v. Zulassungsnummer(n): EU/1/98/067/001-002. (Stand: September 2016). 2016.
13. Roche Registration Limited. Fachinformation. Tocilizumab. RoActemra® i.v. Zulassungsnummer(n): EU/1/08/492/001-006. (Stand: Juli 2016). 2016.
14. Roche Registration Limited. Fachinformation. Tocilizumab. RoActemra® s.c. Zulassungsnummer(n): EU/1/08/492/007-008. (Stand: Juli 2016). 2016.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-127 zu LY3009104 (Baricitinib) zur Behandlung der moderaten bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis. 2016.
16. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2014). 2016.
17. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2016.
18. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer-Taxe. 2017. Aufgerufen am: 25.01.2017. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
19. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). 2014.
20. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2016.
21. Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) GmbH. Meldung für Neuaufnahme von Baricitinib (Olumiant®). 2017.
22. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2017. 2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (Stand: Februar 2017) von Olumiant® entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der RA erfahrenen Arzt begonnen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Olumiant® beträgt 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich ist beispielsweise für Patienten ab 75 Jahren angebracht und kann auch für Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte angebracht sein. Auch für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion in Frage kommen, kann eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit einer ALC von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer ANC von weniger als 1×10^9 Zellen/l oder einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl sollte eine Therapie nicht begonnen werden. Die Behandlung kann eingeleitet werden, sobald sich die Werte über diese Grenzwerte hinaus verbessert haben.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min wird die Anwendung von Olumiant® nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird Olumiant® nicht zur Anwendung empfohlen.

Gemeinsame Anwendung mit OAT3-Inhibitoren

Bei Patienten, die gleichzeitig OAT3-Inhibitoren (Inhibitoren von Organischen Anionen-Transportern vom Typ 3) mit starkem Hemmpotenzial, wie etwa Probenecid, anwenden, beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich.

Ältere Patienten

Die klinische Erfahrung bei Patienten ≥ 75 Jahren ist sehr begrenzt. Für diese Patienten ist eine Anfangsdosierung von 2 mg täglich angebracht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olumiant® bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Olumiant® ist einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten und der Tageszeit einzunehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der folgenden genannten sonstigen Bestandteile:

Tablettenkern

- Mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
- Mannitol (Ph. Eur.)

Filmüberzug

- Eisen(III)-oxid (E172)
- Phospholipide aus Sojabohnen (E322)
- Macrogol
- Poly(vinylalkohol)
- Talkum
- Titandioxid (E171)

Schwangerschaft (siehe unten Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Baricitinib ist im Vergleich zu Placebo mit einer erhöhten Infektionsrate wie etwa Infektionen der oberen Atemwege verbunden. Bei behandlungsnaiven Patienten führte eine Kombination mit MTX im Vergleich zu einer Baricitinib-Monotherapie zu höheren Infektionsraten. Bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen sollten vor Therapiebeginn die Risiken und Vorteile einer Olumiant[®]-Behandlung sorgfältig abgewogen werden. Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und die Therapie mit Olumiant[®] vorübergehend zu unterbrechen, sollte der Patient auf eine Standardtherapie nicht ansprechen. Die Anwendung von Olumiant[®] darf erst wieder begonnen werden, nachdem die Infektion ausgeheilt ist.

Tuberkulose

Die Patienten sollten vor Beginn einer Olumiant[®]-Therapie auf TB getestet werden. Olumiant[®] sollte nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden. Bei Patienten mit zuvor unbehandelter latenter TB ist vor der Einleitung der Olumiant[®]-Behandlung eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen.

Hämatologische Anomalien

Eine ANC $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine ALC $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l und ein Hämoglobinwert von < 8 g/dl wurden bei weniger als 1% der Patienten in klinischen Studien berichtet. Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine ANC $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine ALC $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l oder ein Hämoglobinwert < 8 g/dl beobachtet wurde, sollte eine Therapie nicht begonnen bzw. diese vorübergehend unterbrochen werden.

Bei älteren Patienten mit RA ist das Risiko einer Lymphozytose erhöht. Es wurden seltene Fälle von lymphoproliferativen Erkrankungen berichtet.

Virusreaktivierung

Virusreaktivierungen, einschließlich Fälle der Reaktivierung von *Herpes*-Viren (z. B. *Herpes zoster*, *Herpes simplex*), wurden in klinischen Studien berichtet. Bei Patienten ab 65 Jahren, die vorher bereits sowohl mit biologischen als auch mit konventionellen DMARDs behandelt wurden, wurden *Herpes zoster*-Infektionen häufiger berichtet. Falls ein Patient eine *Herpes zoster*-Infektion entwickelt, sollte die Behandlung mit Olumiant[®] vorübergehend unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn einer Olumiant[®]-Therapie sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Patienten mit nachweislich aktiver Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten, die für Hepatitis-C-Antikörper positiv, aber für Hepatitis-C-Virus (HCV)-RNA negativ waren, konnten an den Studien teilnehmen. Patienten mit Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörpern und Hepatitis-B-Kern-Antikörpern, aber ohne Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, konnten ebenfalls an den Studien teilnehmen. Solche Patienten sollten auf die Expression von HBV-DNA überwacht werden.

Falls HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren, um zu entscheiden, ob die Behandlung zu unterbrechen ist.

Impfungen

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder inaktivierten Impfstoffen bei Patienten unter Behandlung mit Baricitinib vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen wird während oder unmittelbar vor einer Olumiant®-Behandlung nicht empfohlen. Falls eine *Varizella zoster*-Impfung vor der Behandlung mit Olumiant® in Erwägung gezogen wird, sollten die internationalen Behandlungsleitlinien zu Impfungen bei Patienten mit RA befolgt werden.

Lipide

Dosisabhängige Erhöhungen der Blutlipidwerte wurden bei mit Baricitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo berichtet. Erhöhungen des *Low Density Lipoprotein* (LDL)-Cholesterin gingen mit einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Behandlungsbeginn zurück. Die Lipidparameter sollten etwa zwölf Wochen nach Beginn der Olumiant®-Therapie überprüft werden, und die Patienten danach entsprechend der internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden. Die Auswirkungen dieser Erhöhungen der Lipidwerte auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden bisher noch nicht untersucht.

Erhöhungen der Lebertransaminasen

Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mindestens das 5- bis 10-fache des oberen Grenzwertes (ULN, *Upper Limit of Normal*) wurden in den klinischen Studien bei weniger als 1% der Patienten berichtet. Bei behandlungsnaiven Patienten führte eine Kombination mit MTX im Vergleich zu einer Baricitinib-Monotherapie zu häufigeren Lebertransaminaseerhöhungen. Falls im Rahmen von Routineuntersuchungen Erhöhungen von ALT oder AST beobachtet werden und eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird, ist Olumiant® vorübergehend abzusetzen, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann.

Maligne Erkrankungen

Bei Patienten mit RA ist das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöht. Immunmodulatorische Arzneimittel könnten das Risiko für Malignitäten einschließlich Lymphomen erhöhen. Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um die potenzielle Inzidenz von Malignitäten nach einer vorangegangenen Baricitinib-Exposition zu beurteilen. Es laufen derzeit Langzeitevaluierungen zur Sicherheit.

Laborkontrollen

Tabelle 3-33: Laborkontrollen und Überwachungsempfehlungen

Laborkontrollen	Maßnahme	Überwachungsempfehlungen
Lipidparameter	Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.	12 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn ANC weniger als 1×10^9 Zellen/l beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald ANC wieder über diesem Wert liegt.	Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn ALC weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald ALC wieder über diesem Wert liegt.	
Hämoglobin (Hb)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn Hb weniger als 8 g/dl beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald Hb wieder über diesem Wert liegt.	
Lebertransaminasen	Die Behandlung sollte vorübergehend unterbrochen werden, falls eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird.	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Immunsuppressiva

Die Kombination mit bDMARDs oder anderen JAK-Inhibitoren wird nicht empfohlen, da das Risiko eines additiven immunsuppressiven Effekts nicht ausgeschlossen werden kann. Es liegen nur begrenzte Daten, die die gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit potenten Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Tacrolimus, Ciclosporin) betreffen, vor. Bei der Anwendung solcher Kombinationen ist Vorsicht geboten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Pharmakodynamische Wechselwirkungen***Immunsuppressive Arzneimittel:*

Die Kombination mit bDMARDs oder anderen JAK-Inhibitoren wurde nicht untersucht. Die gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit potenten Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Tacrolimus, Ciclosporin) war in den klinischen Baricitinib-Studien begrenzt, und das Risiko eines additiven immunsuppressiven Effekts kann nicht ausgeschlossen werden.

Potenzial anderer Arzneimittel, die Pharmakokinetik von Baricitinib zu beeinflussen***Transport-Proteine***

In vitro ist Baricitinib ein Substrat für OAT3, für das P-Glykoprotein (Pgp), das Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) und das *Multidrug* and Toxin Extrusion-Protein (MATE)2-K. In einer klinischen pharmakologischen Studie führte die Gabe von Probenecid (ein OAT3-Inhibitor mit starkem Hemmpotenzial) zu einer Erhöhung der $AUC_{(0-\infty)}$ um etwa das 2-fache ohne Veränderung der t_{max} oder der C_{max} von Baricitinib. Daher beträgt die empfohlene Dosis von Baricitinib bei Patienten, die gleichzeitig OAT3-Inhibitoren mit starkem Hemmpotenzial wie etwa Probenecid erhalten, 2 mg einmal täglich. Es wurde keine klinische pharmakologische Studie mit OAT3-Inhibitoren mit geringerem Hemmpotenzial durchgeführt. Das Prodrug Leflunomid wird schnell in Teriflunomid umgewandelt, letzteres ist ein schwacher OAT3-Inhibitor und kann daher zu einer erhöhten Baricitinib-Exposition führen. Da keine entsprechenden Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Leflunomid oder Teriflunomid und Baricitinib- Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung der OAT3-Inhibitoren Ibuprofen und Diclofenac kann zu einer erhöhten Baricitinib-Exposition führen, jedoch ist ihr Hemmpotential gegenüber OAT3 schwächer als das von Probenecid und daher ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht zu erwarten. Eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit Ciclosporin (Pgp/BCRP-Inhibitor) oder MTX (Substrat mehrerer Transporter – unter anderem Organo-Anion-Transporter 1B1 (OATP1B1), OAT1, OAT3, BCRP, *Multidrug Resistance-Associated Protein* (MRP) 2, MRP3 oder MRP4) hatte keine klinisch relevanten Effekte auf die Baricitinib-Exposition.

Cytochrom P450-Enzyme

In vitro ist Baricitinib ein Substrat des Cytochrom P450-Enzyms (CYP) 3A4, obwohl weniger als 10% der Dosis über Oxidation metabolisiert werden. In klinischen pharmakologischen Studien führte eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit Ketoconazol (starker CYP3A-Inhibitor) zu keinem klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik (PK) von Baricitinib. Eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit Fluconazol (moderater CYP3A/CYP2C19/CYP2C9-Inhibitor) oder Rifampicin (starker CYP3A-Induktor) führte zu keinen klinisch relevanten Veränderungen der Baricitinib-Exposition.

Wirkstoffe, die den Magen-pH-Wert modifizieren

Die Erhöhung des Magen-pH-Werts mittels Omeprazol hatte keinen signifikanten Effekt auf die Baricitinib-Exposition.

Potential von Baricitinib, die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel zu beeinflussen***Transport-Proteine***

In vitro hemmte Baricitinib OAT1, OAT3, den Organischen Kationen-Transporter (OCT)1, OCT2, OATP1B3, BCRP und MATE1 und MATE2-K. Klinisch relevante Veränderungen der PK sind für Arzneimittel, die Substrate für diese Transporter darstellen, unwahrscheinlich, mit Ausnahme von OCT1-Substraten.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Baricitinib ein klinisch relevanter OCT1-Inhibitor ist, jedoch sind bisher keine selektiven OCT1-Substrate bekannt, für die klinisch signifikante Wechselwirkungen vorhergesagt werden könnten. In klinischen pharmakologischen Studien zeigten sich keine klinisch relevanten Effekte auf die Exposition, wenn Baricitinib gemeinsam mit Digoxin (Pgp-Substrat) oder MTX (Substrat mehrerer Transporter) angewendet wurde.

Cytochrom P450-Enzyme

In klinischen pharmakologischen Studien führte eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit den CYP3A-Substraten Simvastatin, Ethinylestradiol oder Levonorgestrel zu keinen klinisch relevanten Änderungen der PK dieser Arzneimittel.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es zeigte sich, dass der JAK/STAT-Signalweg an Zelladhäsion und Zellpolarität beteiligt ist, welche die frühe embryonale Entwicklung beeinflussen können. Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Baricitinib bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Baricitinib war bei Ratten und Kaninchen teratogen. Tierstudien weisen darauf hin, dass Baricitinib in höheren Dosierungen die Knochenentwicklung *in utero* beeinträchtigen könnte.

Olumiant® ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Olumiant® und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Falls eine Patientin während der Anwendung von Olumiant® schwanger wird, sind die werdenden Eltern über das mögliche Risiko für den Fötus zu informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Baricitinib/ seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tiere zeigten, dass Baricitinib in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden, und Olumiant® sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Olumiant® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierstudien deuten darauf hin, dass während einer Behandlung mit Baricitinib die weibliche Fertilität vermindert sein kann. Es zeigte sich jedoch kein Effekt auf die männliche Spermatogenese.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Olumiant® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), die bei mindestens 2% der mit Olumiant® in Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs behandelten Patienten auftraten, waren erhöhtes LDL-Cholesterin (33,6%), Infektionen der oberen Atemwege (14,7%) und Übelkeit (2,8%). Bei den unter einer Olumiant®-Behandlung berichteten Infektionen waren *Herpes zoster*-Infektionen eingeschlossen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt wurden in klinischen Studien zu RA 3464 Patienten mit Olumiant® behandelt, was einer Exposition von 4214 Patientenjahren entspricht. Von diesen Patienten wurden 2166 Patienten für mindestens ein Jahr mit Olumiant® behandelt. Sechs Placebo-kontrollierte Studien (997 Patienten mit 4 mg einmal täglich und 1070 Patienten mit Placebo) wurden zur Bewertung der Sicherheit von Olumiant® im Vergleich zu Placebo für bis zu 16 Wochen nach Behandlungsbeginn berücksichtigt.

Tabelle 3-34: Nebenwirkungen. Geschätzte Häufigkeit: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $1/100$).

Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege ^a	<i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> ^b Gastroenteritis Harnwegsinfektionen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytose > 600 x 10 ⁹ Zellen/l ^c	Neutropenie < 1 x 10 ⁹ Zellen/l ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypercholesterinämie ^c		Hypertriglyzeridämie ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Alanintransaminase (ALT) $\geq 3 \times \text{ULN}^c$	Erhöhte Aspartattransaminase (AST) $\geq 3 \times \text{ULN}^c$
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Akne
Untersuchungen			Gewichtszunahme Erhöhte Kreatinphosphokinase > 5 x ULN ^c
<p>Insgesamt wurden in klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis 3464 Patienten mit Olumiant[®] behandelt, was einer Exposition von 4214 Patientenjahren entspricht. Von diesen Patienten wurden 2166 Patienten für mindestens ein Jahr mit Olumiant[®] behandelt. Sechs Placebo-kontrollierte Studien (997 Patienten mit 4 mg einmal täglich und 1070 Patienten mit Placebo) wurden zur Bewertung der Sicherheit von Olumiant[®] im Vergleich zu Placebo für bis zu 16 Wochen nach Behandlungsbeginn berücksichtigt.</p> <p>a: Übergeordneter Begriff (akute Sinusitis, Epiglottitis, Laryngitis, Nasopharyngitis, oropharyngeale Schmerzen, Pharyngitis, Pharyngotonsillitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheitis, Infektionen der oberen Atemwege)</p> <p>b: Übergeordneter Begriff (<i>Eczema herpeticatum</i>, <i>Herpes simplex</i>, ophthalmischer <i>Herpes simplex</i>, oraler <i>Herpes</i>)</p> <p>c: Beinhaltet bei routinemäßigen Laborkontrollen gemessene Veränderungen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Übelkeit

Während eines Zeitraums von 52 Wochen war bei den behandlungsnaiven Patienten die Häufigkeit von Übelkeit unter der Kombination von MTX und Olumiant[®] (9,3%) größer als unter MTX-Monotherapie (6,2%) oder Olumiant[®]-Monotherapie (4,4%). In den ersten zwei Behandlungswochen trat die Übelkeit am häufigsten auf.

Infektionen

In kontrollierten Studien betrug innerhalb der ersten 16 Wochen die Inzidenzrate aller Infektionen (basierend auf Patienten mit mindestens 1 Ereignis pro 100 Patientenjahre Exposition) 101 mit Olumiant[®] verglichen mit 83 in der Placebogruppe. Die meisten Infektionen waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt. Innerhalb der ersten 16 Wochen wurden in Studien, die beide Dosierungen einschlossen, Infektionen bei 31,9% der Patienten in der 4 mg-Gruppe, bei 28,8% der Patienten in der 2 mg-Gruppe und bei 24,1% der Patienten in der Placebogruppe gemeldet. Die Melderaten für Olumiant[®] im Vergleich zu Placebo bei infektionsbezogenen Nebenwirkungen betragen: Infektionen der oberen Atemwege (14,7% vs. 11,7%), Harnwegsinfektionen (3,4% vs. 2,7%), Gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), *Herpes simplex* (1,8% vs. 0,7%) und *Herpes zoster* (1,4% vs. 0,4%). Die Häufigkeit von Infektionen der oberen Atemwege war bei behandlungsnaiven Patienten im Zeitraum von bis zu 52 Wochen unter der kombinierten Behandlung mit MTX und Olumiant[®] (26,0%) größer als unter einer Behandlung mit MTX-Monotherapie (22,9%) oder Olumiant[®]-Monotherapie (22,0%). Die Rate schwerwiegender Infektionen mit Olumiant[®] (1,1%) war ähnlich jener mit Placebo (1,2%). Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen mit Olumiant[®] waren *Herpes zoster* und Phlegmone. Die Rate schwerwiegender Infektionen blieb auch unter Langzeitbehandlung stabil. Die Gesamtinzidenzrate für schwerwiegende Infektionen betrug im Rahmen des klinischen Studienprogramms 3,2 pro 100 Patientenjahre.

Erhöhung der Lebertransaminasen

In kontrollierten klinischen Studien wurden innerhalb der ersten 16 Wochen Erhöhungen von ALT und AST auf mehr als das 3-fache des ULN bei 1,4% bzw. 0,8% der Patienten mit Olumiant[®] beobachtet, verglichen mit 1,0% bzw. 0,8% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die meisten Fälle einer Erhöhung der Lebertransaminasen waren asymptomatisch und vorübergehend.

Die Kombination von Olumiant[®] mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln, wie etwa MTX, führte bei behandlungsnaiven Patienten häufiger zu solchen Erhöhungen. In einem Zeitraum bis zu 52 Wochen war die Häufigkeit von ALT- sowie AST-Erhöhungen, die das ≥ 3 -fache des ULN betragen, höher bei einer Kombinationstherapie von MTX mit Olumiant[®] (7,5% und 3,8%) als bei MTX-Monotherapie (2,9% und 0,5%) oder Olumiant[®]-Monotherapie (1,9% und 1,3%).

Das Muster und die Inzidenz von Erhöhungen von ALT/AST blieben im Zeitverlauf stabil; dies gilt auch für die Verlängerungsstudie.

Erhöhungen der Lipidwerte

Die Behandlung mit Baricitinib war dosisabhängig mit Erhöhungen der Lipidparameter verbunden, einschließlich Gesamtcholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin und *High Density Lipoprotein* (HDL)-Cholesterin. Es gab keine Veränderung beim LDL/HDL-Verhältnis. Erhöhungen wurden nach 12 Wochen beobachtet und blieben danach stabil auf einem höheren Wert als dem Baseline-Wert, auch während der Verlängerungsstudie. In kontrollierten Studien wurden innerhalb der ersten 16 Wochen folgende Werte für Olumiant® vs. Placebo beobachtet:

- erhöhtes Gesamtcholesterin $\geq 5,17$ mmol/l: 49,1% vs. 15,8%
- erhöhte LDL-Cholesterinwerte $\geq 3,36$ mmol/l: 33,6% vs. 10,3%
- erhöhte HDL-Cholesterinwerte $\geq 1,55$ mmol/l: 42,7% vs. 13,8%
- erhöhte Triglyzeridwerte $\geq 5,65$ mmol/l: 0,4% vs. 0,5%.

In Studien mit beiden Dosierungen wurde eine Dosisabhängigkeit beobachtet: Erhöhte Gesamtcholesterinwerte von $\geq 5,17$ mmol/l wurden bei 48,8%, 34,7% und 17,8% der Patienten in der 4 mg-, der 2 mg- und der Placebogruppe bis zu 16 Wochen beobachtet.

Die Erhöhungen des LDL-Cholesterins gingen unter einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Beginn der Behandlung zurück.

Kreatinphosphokinase (CPK)

In kontrollierten Studien kam es innerhalb der ersten 16 Wochen häufig zu CPK-Erhöhungen. Signifikante Erhöhungen (> 5 -faches des ULN) traten bei 0,8% der mit Olumiant® behandelten Patienten und bei 0,3% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Eine Dosisabhängigkeit mit CPK-Erhöhungen um ≥ 5 -faches des ULN wurde bei 1,5%, 0,8% und 0,6% der Patienten in der 4 mg-, der 2 mg- und der Placebogruppe in Woche 16 beobachtet. Die Erhöhungen waren in den meisten Fällen vorübergehend und erforderten kein Absetzen der Behandlung. In den klinischen Studien gab es keine bestätigten Fälle von Rhabdomyolyse. Die CPK-Erhöhungen wurden in Woche 4 beobachtet und blieben danach auch in der Verlängerungsstudie stabil auf einem höheren Wert als dem Baseline-Wert.

Neutropenie

In kontrollierten Studien wurde innerhalb der ersten 16 Wochen bei 0,3% der mit Olumiant® behandelten Patienten ein Rückgang der Neutrophilenzahlen auf unter 1×10^9 Zellen/l gemessen, verglichen mit 0% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Es gab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Abnahme der Neutrophilenzahl und dem Auftreten von schwerwiegenden Infektionen. Allerdings wurde in klinischen Studien die Behandlung im Falle einer ANC $< 1 \times 10^9$ Zellen/l unterbrochen. Das Muster und die Inzidenz des Rückgangs der Neutrophilenzahlen blieben im Zeitverlauf auch in der Verlängerungsstudie stabil auf einem niedrigeren Wert als dem Baseline-Wert.

Thrombozytose

In kontrollierten Studien traten innerhalb der ersten 16 Wochen traten erhöhte Thrombozytenzahlen von über 600×10^9 Zellen/l bei 2,0% der mit 4 mg Olumiant® behandelten Patienten und bei 1,1% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Es wurde kein Zusammenhang zwischen den erhöhten Thrombozytenzahlen und unerwünschten Nebenwirkungen thrombotischer Natur beobachtet. Das Muster und die Inzidenz von Erhöhungen der Thrombozytenzahlen blieben im Zeitverlauf auch in der Verlängerungsstudie stabil auf einem höheren Wert als dem Baseline-Wert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Einzeldosen von bis zu 40 mg und Mehrfachdosen von bis zu 20 mg täglich für 10 Tage wurden in klinischen Studien ohne dosislimitierende Toxizität angewendet. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit solchen bei niedrigeren Dosierungen und es wurden keine spezifischen Toxizitäten erkannt. Die pharmakokinetischen Daten für eine Einzeldosis von 40 mg bei gesunden Probanden zeigen, dass zu erwarten ist, dass mehr als 90% der angewendeten Dosis innerhalb von 24 Stunden eliminiert werden. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten, die Nebenwirkungen entwickeln, ist eine adäquate Behandlung einzuleiten.

Pharmazeutische Angaben

Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Magnesiumstearat
- Mannitol

Filmhülle

- Eisenoxidrot (E172)
- Lecithin (Soja) (E322)
- Macrogol
- Polyvinylalkohol
- Talkum
- Titandioxid (E171)

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid/Polyethylen/Polychlortrifluorethylen//Aluminiumblisterpackungen in Umkartons mit 14, 28, 35, 56, 84 oder 98 Filmtabletten.

Polyvinylchlorid/Aluminium/orientiertes Polyamid//Aluminiumperforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 28 x 1 oder 84 x 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der Erstellung des Nutzendossiers lag der EPAR zu Baricitinib noch nicht vor. Daher wurden die folgenden Angaben aus Anhang II B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und Anhang II C (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation von Olumiant® entnommen [2].

Anhang II B: Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Anhang II C: Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Abs. 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der Erstellung des Nutzendossiers lag der EPAR von Olumiant® noch nicht vor. Daher wurden die folgenden Angaben aus Annex II D (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) der Produktinformation von Olumiant® entnommen [2].

Anhang II D: Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von Olumiant® in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen Zulassungsbehörde den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Die Hauptziele des Programms sind, verordnende Ärzte auf die Risiken, die mit der Arzneimittelanwendung verbunden sind, aufmerksam zu machen und spezifische Risikominimierungsmaßnahmen, die vor und während der Behandlung mit Olumiant® anzuwenden sind, hervorzuheben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Olumiant® vermarktet wird, alle Ärzte, die Olumiant® potentiell verordnen, die Schulungsmaterialien für Ärzte erhalten. Diese müssen Folgendes beinhalten:

- Die Fachinformation
- Die Packungsbeilage, einschließlich des Patientenpasses
- Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe zur Unterstützung des Gesprächs mit dem Patienten
- zusätzliche Patientenpässe.

Das Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe muss folgende Kernelemente enthalten:

- Olumiant® erhöht das potentielle Risiko von Infektionen. Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, sofort medizinischen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten.
- Die Olumiant®-Behandlung ist im Fall einer *Herpes zoster*-Infektion oder bei jeder anderen Infektion, die nicht auf eine Standardtherapie anspricht, zu unterbrechen. Die Behandlung darf erst wieder aufgenommen werden, nachdem die Infektion abgeheilt ist. Patienten sollen während oder unmittelbar vor einer Olumiant®-Therapie keine attenuierten Lebendimpfstoffe erhalten.

- Verordnende Ärzte sollen die Patienten auf virale Hepatitis testen, bevor eine Olumiant[®]-Behandlung begonnen wird.

Eine aktive Tuberkulose soll ebenfalls ausgeschlossen werden.

- Die Olumiant[®]-Behandlung ist mit einer Hyperlipidämie assoziiert. Verordnende Ärzte sollen die Lipid-Parameter der Patienten überprüfen und gegebenenfalls eine Hyperlipidämie behandeln.
- Die Olumiant[®]-Behandlung ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, da präklinische Daten ein vermindertes Wachstum sowie Missbildungen der Föten zeigten. Die Ärzte müssen Frauen im gebärfähigen Alter darauf hinweisen, dass während der Anwendung von Olumiant[®] und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden ist. Falls eine Schwangerschaft geplant ist, soll die Olumiant[®]-Behandlung beendet werden.
- Das Ziel und die Anwendung des Patientenpasses.

Der Patientenpass muss folgende Kernelemente enthalten:

- Die Olumiant[®]-Behandlung kann das Risiko von Infektionen sowie viraler Reaktivierung erhöhen.
- Anzeichen und Symptome einer Infektion, einschließlich allgemeiner Symptome, und insbesondere Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose- und *Herpes zoster*-Infektion; eine Warnung für die Patienten, sofort medizinischen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hinweisen.
- Olumiant[®] darf während einer Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Die Patientinnen müssen ihren Arzt informieren, falls sie schwanger werden (oder schwanger werden möchten).
- Es könnte notwendig sein, die Cholesterin-Werte der Patienten während der Behandlung zu kontrollieren.
- Die Kontaktdaten des verordnenden Arztes
- Die Patienten sollen den Patientenpass jederzeit mit sich tragen und diesen anderen Ärzten oder medizinischem Fachpersonal, von denen sie behandelt werden, zeigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) von Olumiant® entnommen [1,3].

Tabelle 3-35: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
<i>Herpes zoster</i>	<p>Der vorgeschlagene Text in der Fachinformation (Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ informiert darüber, dass in klinischen Studien über Virusreaktivierungen, einschließlich Fälle der Reaktivierung von Herpes-Viren (z. B. <i>Herpes zoster</i>, <i>Herpes simplex</i>), berichtet wurde. Falls ein Patient eine <i>Herpes zoster</i>-Infektion entwickelt, wird geraten, die Behandlung mit Baricitinib vorübergehend zu unterbrechen, bis die Infektion abgeklungen ist. 	Informationsmaterial für Fachkreise Patientenpass
Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie)	<p>Erhöhungen des LDL-Cholesterins und der Triglyceride sind in der Fachinformation als unerwünschte Nebenwirkungen aufgeführt.</p> <p>Der vorgeschlagene Text in der Fachinformation (Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) informiert darüber, dass Erhöhungen der Lipidparameter bei mit Baricitinib behandelten Patienten beobachtet wurden. Es wird geraten, die internationalen Behandlungsleitlinien zum Management von Patienten mit Hyperlipidämie zu befolgen.</p>	Informationsmaterial für Fachkreise Patientenpass

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potentielle Risiken		
<p>Malignome (einschließlich Lymphome und typischerweise Virus-induzierte Malignome, wie Gebärmutterhalskrebs und viele Oropharynxkarzinome)</p>	<p>Der vorgeschlagene Text in der Fachinformation (Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) informiert darüber, dass das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erhöht ist und dass immunmodulatorische Arzneimittel das Risiko für Malignitäten einschließlich Lymphomen erhöhen können.</p>	<p>Keine</p>
<p>Schwerwiegende und opportunistische Infektionen (einschließlich Tuberkulose, Candida-Infektionen, Progressive multifokale Leukenzephalopathie)</p>	<p>Spezifische Infektionen sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation als Nebenwirkungen enthalten.</p> <p>Der vorgeschlagene Text in der Fachinformation (Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ informiert darüber, dass die Behandlung mit Baricitinib mit einer erhöhten Infektionsrate, beispielsweise Infektionen der oberen Atemwege, verbunden ist. ○ rät, dass bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen die Risiken und Vorteile einer Baricitinib-Behandlung vor Therapiebeginn sorgfältig abgewogen werden sollten. ○ rät, dass – falls sich eine solche Infektion entwickelt – der Patient sorgfältig zu überwachen und die Therapie mit Baricitinib vorübergehend zu unterbrechen ist, falls der Patient auf eine Standardtherapie nicht anspricht. Es wird außerdem geraten, dass die Anwendung von Baricitinib erst wieder begonnen werden darf, nachdem die Infektion ausgeheilt ist. ○ informiert darüber, dass die Patienten vor Beginn einer Baricitinib-Therapie auf Tuberkulose (TB) getestet werden sollten. Weiterhin wird darüber informiert, dass Baricitinib nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden sollte. Es wird zudem geraten, dass bei Patienten mit zuvor unbehandelter latenter TB vor der Einleitung der Baricitinib- 	<p>Informationsmaterial für Fachkreise Patientenpass</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Behandlung eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ informiert darüber, dass in klinischen Studien über Virusreaktivierungen, einschließlich Fälle der Reaktivierung von <i>Herpes</i>-Viren (z. B. <i>Herpes zoster</i>, <i>Herpes simplex</i>), berichtet wurde. Falls ein Patient eine <i>Herpes zoster</i>-Infektion entwickelt, wird geraten, die Behandlung mit Baricitinib vorübergehend zu unterbrechen, bis die Infektion abgeklungen ist. ○ rät, dass Patienten mit Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörpern und Hepatitis-B-Kern-Antikörpern, aber ohne Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, ebenfalls an den Studien teilnehmen konnten. Solche Patienten sollten auf die Expression von Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNA überwacht werden. Falls HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren. ○ informiert darüber, dass Neutropenie ($< 1 \times 10^9$ Zellen/l bei weniger als 1% der Patienten in klinischen Studien beobachtet wurde. Es wird geraten, bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) $< 1 \times 10^9$ Zellen/l eine Therapie nicht begonnen bzw. diese vorübergehend unterbrochen werden sollte. 	
Myelosuppression/Knochenmarksdepression (Agranulozytose)	<p>Neutropenie ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation als Nebenwirkung eingeschlossen.</p> <p>In Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) wird darüber informiert, dass eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 1 \times 10^9$ Zellen/l bei weniger als 1% der Patienten in klinischen Studien beobachtet wurde. Es wird geraten, dass bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine ANC $< 1 \times 10^9$ Zellen/l beobachtet wurde, eine Therapie nicht begonnen bzw. vorübergehend unterbrochen werden sollte.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse	In Abschnitt 4.8 der Fachinformation werden die Verordner darüber informiert, dass Erhöhungen der Kreatinphosphokinase (CPK) häufige Nebenwirkungen in klinischen Studien waren, dass es aber keine bestätigten Fälle von Rhabdomyolyse gab. Eine weitere Darstellung der Nebenwirkungen ist auch in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.	Keine
Potential für einen arzneimittelinduzierten Leberschaden	<p>Aminotransferasen sind in der Tabelle und im Text von Abschnitt 4.8 der Fachinformation als Nebenwirkungen aufgeführt.</p> <p>Der vorgeschlagene Text in der Fachinformation (Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ informiert darüber, dass die Behandlung mit Baricitinib mit Erhöhungen der Aminotransferasen einhergehen kann und dass in klinischen Studien gelegentliche Erhöhungen auf ≥ 5 x und ≥ 10x ULN sowohl für ALT als auch für AST bei mit Baricitinib behandelten Patienten beobachtet wurden. ○ rät, dass – falls Erhöhungen von ALT oder AST beobachtet werden und eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird – Baricitinib vorübergehend abzusetzen ist, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann. <p>In Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird festgestellt, dass die Anwendung von Baricitinib in Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen wird.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
MACE (schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse)	<p>Erhöhungen des LDL-Cholesterins und der Triglyceride sind als Nebenwirkungen in der Fachinformation erwähnt.</p> <p>Der vorgeschlagene Text in der Fachinformation (Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) informiert darüber, dass Erhöhungen der Lipidwerte, einschließlich Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin in mit Baricitinib behandelten Patienten beobachtet wurden. In diesem Abschnitt wird empfohlen, dass die Patienten entsprechend der internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden sollten.</p>	<p>Informationsmaterial für Fachkreise (Überwachung der Lipidparameter) Patientenpass</p>
Fetale Missbildung(en) nach Exposition <i>in utero</i>	<p>Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthält eine Gegenanzeige hinsichtlich der Anwendung von Baricitinib in der Schwangerschaft.</p> <p>Der vorgeschlagene Text in der Fachinformation (Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) informiert darüber, dass keine adäquaten Daten zur Anwendung von Baricitinib bei schwangeren Frauen vorliegen. Überdies erwähnt er, dass Tierstudien Reproduktionstoxizität gezeigt haben, weshalb Baricitinib während der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte. Außerdem wird festgestellt, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Anwendung von Baricitinib und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden müssen.</p> <p>Falls eine Patientin während der Anwendung von Baricitinib schwanger wird, sind die werdenden Eltern über das mögliche Risiko für den Fötus zu informieren. Hinweise auf spezifische Anomalien, die in verschiedenen Tierarten beobachtet wurden, sind auch in Abschnitt 5.3 der Fachinformation aufgeführt.</p>	<p>Informationsmaterial für Fachkreise Patientenpass</p>
Gastrointestinale Perforationen	Keine	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Information		
Langfristige Sicherheit	In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird festgestellt, dass die Auswirkungen der Erhöhungen der Lipidwerte auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bisher noch nicht untersucht wurden und dass die klinischen Daten nicht ausreichend sind, um die potenzielle Inzidenz von Malignitäten nach einer vorangegangenen Baricitinib-Exposition zu beurteilen. In Abschnitt 4.8 der Fachinformation wird festgestellt, dass die Rate an schwerwiegenden Infektionen, das Muster und die Inzidenz von Erhöhungen von ALT/AST, Lipiden, CPK und Plättchen wie auch die Abnahme der Neutrophilenzahl auch unter Langzeitbehandlung stabil blieben.	Keine
Anwendung bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre)	In Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird festgestellt, dass die klinische Erfahrung bei Patienten ≥ 75 Jahren sehr begrenzt ist. Für diese Patienten ist eine Anfangsdosierung von 2 mg täglich angebracht.	Keine
Anwendung bei Patienten mit Nachweis einer Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion	In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird empfohlen, vor Beginn einer Baricitinib-Therapie ein Screening auf eine virale Hepatitis durchzuführen; falls dabei HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren, um zu entscheiden, ob die Behandlung zu unterbrechen ist.	Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz	In Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird die Anwendung von Baricitinib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Abschnitt 5.2 enthält weitere pharmakokinetische Daten bezüglich der Anwendung von Baricitinib in Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.	Keine
Anwendung bei Patienten mit früherer oder derzeitiger lymphoproliferativer Erkrankung	In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird erwähnt, dass seltene Fälle von lymphoproliferativen Erkrankungen berichtet wurden.	Keine
Anwendung bei Patienten mit aktiver oder kürzlich erstmals aufgetretener oder wiederkehrender maligner Erkrankung	Keine	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	In Abschnitt 4.2 der Fachinformation steht, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen ist und dass keine Daten vorliegen.	Keine
Auswirkung auf Fertilität, Schwangerschaft und den Fetus, sowie Anwendung während der Stillzeit	Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthält eine Kontraindikation für die Anwendung in der Schwangerschaft. In Abschnitt 4.6 der Fachinformation wird festgestellt, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Anwendung von Baricitinib und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden müssen. Falls eine Patientin während der Anwendung von Baricitinib schwanger wird, sind die werdenden Eltern über das mögliche Risiko für den Fötus zu informieren. Weiterhin wird festgestellt, dass ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder nicht ausgeschlossen werden kann und dass Baricitinib während der Stillzeit nicht angewendet werden sollte. Die in Tierstudien beobachteten Auswirkungen auf die Fertilität von weiblichen Ratten sind in Abschnitt 4.3 der Fachinformation beschrieben.	Keine
Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Impfungen, sowie die Anwendung von (attenuierten) Lebendimpfstoffen	Gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen während oder unmittelbar vor einer Baricitinib-Behandlung nicht empfohlen.	Keine
Anwendung in Kombination mit bDMARDs oder anderen JAK-Inhibitoren	In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird von der Kombination mit biologischen DMARDs oder anderen JAK-Inhibitoren abgeraten, da das Risiko eines additiven immunsuppressiven Effekts nicht ausgeschlossen werden kann.	Keine
Hemmpotential von Baricitinib auf OAT2	In Abschnitt 5.1 der Fachinformation wird auf die Inhibierung der Kreatininsekretion in den Nierentubuli durch Baricitinib hingewiesen. Infolgedessen kann die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate basierend auf dem Serumkreatinin etwas niedriger sein, ohne dass tatsächlich eine Minderung der Nierenfunktion besteht oder renale Nebenwirkungen eintreten.	Keine
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine über die aufgeführten Anforderungen der Fachinformation und des EU-RMP hinausgehenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anforderung zu berücksichtigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.1 bis Abschnitt 3.4.5:

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Olumiant® (Stand: Februar 2017), die Produktinformation und der EU Risk-Management-Plan (Stand: Januar 2017) verwendet [1-3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation. Baricitinib. Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer(n): 2 mg EU/1/16/1170/001-008; 4 mg EU/1/16/1170/009-016. (Stand: Februar 2017). 2017.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Produktinformation. Olumiant®. 2017.
3. European Medicines Agency (EMA). Summary of the risk management plan (RMP) for Olumiant® (Baricitinib). 2017.