

Baricitinib (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-108

Version: 1.0

Stand: 06.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1714

DOI: 10.60584/A23-108

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Baricitinib (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.11.2023

Interne Projektnummer

A23-108

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-108>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Baricitinib (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-108>.

Schlagwörter

Baricitinib, Arthritis – Juvenile Rheumatoide, Kind – Vorschul-, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords

Baricitinib, Arthritis – Juvenile, Child – Preschool, Child, Adolescent, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jacqueline Detert, Rheumatologisch-immunologische Praxis

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Helmut Hörn
- Nadia Abu Rajab
- Ulrich Grouven
- Deborah Ingenhag-Reister
- Ulrike Lampert
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Baricitinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Baricitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär).

Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Baricitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2023 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.11
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
I 6 Literatur	I.13
I Anhang A Suchstrategien.....	I.14
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.15

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib	I.6
Tabelle 3: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib	I.8
Tabelle 5: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
DMARD	Disease modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RF	Rheumafaktor
RF-	Rheumafaktor negativ
RF+	Rheumafaktor positiv
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Baricitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv[RF+] oder -negativ[RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die zuvor unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit
2	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die unzureichend auf 1 oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und / oder Glukokortikoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Im Rahmen einer Schubtherapie sollte der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und / oder intraartikulär) möglich sein.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass bei der Auswahl des Komparators ein Wechsel auf ein biologisches DMARD erfolgt, das im Rahmen der Vortherapie noch nicht zum Einsatz gekommen ist. Eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine direkt vergleichende RCT von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für Baricitinib zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (RF+ oder RF- Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die zuvor unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen für keine der

beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die unzureichend auf 1 oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und / oder Glukokortikoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Im Rahmen einer Schubtherapie sollte der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und / oder intraartikulär) möglich sein.
c. Es wird vorausgesetzt, dass bei der Auswahl des Komparators ein Wechsel auf ein biologisches DMARD erfolgt, das im Rahmen der Vortherapie noch nicht zum Einsatz gekommen ist. Eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv[RF+] oder -negativ[RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die zuvor unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit
2	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf 1 oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und / oder Glukokortikoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Im Rahmen einer Schubtherapie sollte der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und / oder intraartikulär) möglich sein. c. Es wird vorausgesetzt, dass bei der Auswahl des Komparators ein Wechsel auf ein biologisches DMARD erfolgt, das im Rahmen der Vortherapie noch nicht zum Einsatz gekommen ist. Eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte

kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Baricitinib (Stand zum 07.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Baricitinib (letzte Suche am 07.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Baricitinib (letzte Suche am 07.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Baricitinib (letzte Suche am 07.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Baricitinib (letzte Suche am 27.11.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU für keine der beiden Fragestellungen eine RCT von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU stellt in Modul 3 A Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie I4V-MC-JAHV (JUVE-BASIS) [2] dar. In die Studie JUVE-BASIS wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren mit aktiver juveniler idiopathischer Arthritis der Subtypen polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, erweiterte oligoartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, juvenile Psoriasis-Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis eingeschlossen, die zuvor unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Initial erhielten alle Patientinnen und Patienten Baricitinib für 12 Wochen, gefolgt von einer bis zu 32 Wochen andauernden doppelblinden Behandlungsphase, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten mit Ansprechen randomisiert einer weiteren Behandlung mit Baricitinib oder Placebo zugeteilt wurden. Als Begleittherapie waren unter bestimmten Voraussetzungen Methotrexat, andere herkömmliche synthetische DMARDs, orale Kortikosteroide, nicht steroidale Antirheumatika und Analgetika erlaubt. Die Einnahme von biologischen DMARDs war nicht erlaubt. Patientinnen und Patienten mit einem Krankheitsschub konnten die randomisierte Phase abbrechen und in eine offene Extensionsstudie mit einer Behandlung mit Baricitinib wechseln. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Krankheitsschub.

Wie sich aus dem Design ergibt, ermöglicht die Studie JUVE-BASIS keinen Vergleich einer Therapie mit Baricitinib gegenüber einer Therapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wird daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für Baricitinib zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (RF+ oder RF- Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die zuvor unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf 1 oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und / oder Glukokortikoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Im Rahmen einer Schubtherapie sollte der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und / oder intraartikulär) möglich sein.
c. Es wird vorausgesetzt, dass bei der Auswahl des Komparators ein Wechsel auf ein biologisches DMARD erfolgt, das im Rahmen der Vortherapie noch nicht zum Einsatz gekommen ist. Eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. Lancet 2023; 402(10401): 555-570. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00921-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00921-2).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Baricitinib

1. ClinicalTrials.gov

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
baricitinib OR LY-3009104 OR INCB-02805

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
baricitinib* OR (INCB 028050) OR INCB-028050 OR INCB028050 OR (LY 3009104) OR LY-3009104 OR LY3009104

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
baricitinib OR INCB028050 OR INCB-028050 OR INCB 028050 OR LY3009104 OR LY-3009104 OR LY 3009104

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Baricitinib sind in der Fachinformation, Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan dargelegt.

Für die juvenile idiopathische Arthritis (von 2 bis unter 18 Jahre) beträgt die empfohlene Baricitinib-Dosis 4 mg einmal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht ab 30 kg. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 30 kg beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich.

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

Bei pädiatrischen Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, sollte in Betracht gezogen werden, die Tabletten in Wasser zu suspendieren. Zum Suspendieren der Tablette sollte ausschließlich Wasser verwendet werden. Es sollte nur die für die Dosis erforderliche Anzahl an Tabletten suspendiert werden.

Bei Patienten, bei denen nach 12 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist ein Beenden der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Eine Behandlung mit Baricitinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Während der Stillzeit sollte Baricitinib nicht angewendet werden.

Falls im Rahmen von Routineuntersuchungen Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase beobachtet werden und eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird, ist Baricitinib vorübergehend abzusetzen, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann. Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine absolute Neutrophilenzahl $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine absolute Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l oder ein Hämoglobinwert < 8 g/dl beobachtet wurde, sollte eine Therapie nicht begonnen bzw. diese vorübergehend unterbrochen werden.

Bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen sollten vor Therapiebeginn die Risiken und Vorteile einer Baricitinib-Behandlung sorgfältig abgewogen werden. Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und die Therapie mit Baricitinib vorübergehend zu unterbrechen, sollte der Patient auf eine Standardtherapie nicht ansprechen. Die Anwendung von Baricitinib darf erst wieder begonnen werden, nachdem die Infektion ausgeheilt ist.

Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen wird während oder unmittelbar vor einer Behandlung mit Baricitinib nicht empfohlen. Vor Beginn der Therapie wird empfohlen, bei allen Patienten, insbesondere pädiatrischen Patienten, alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den geltenden Impfempfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen.

Bei schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen sollte die Behandlung mit Baricitinib sofort abgesetzt werden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.21
II 3 Literatur.....	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bDMARD	biologic Disease modifying antirheumatic Drug (biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
DMARD	Disease modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
i. v.	intravenös
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
jPsA	juvenile Psoriasis-Arthritis
KOF	Körperoberfläche
MTX	Methotrexat
pJIA	polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RF+	Rheumafaktor-positiv
RF-	Rheumafaktor-negativ
s. c.	subkutan

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Baricitinib wird gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angewendet zur Behandlung der aktiven pJIA (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär) bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden [1].

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass das vorliegende Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren umfasst. Dies entspricht der Herleitung der Patientenzahlen des pU (siehe hierzu Abschnitt II 1.3.1).

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf 1 oder mehrere

- herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1) und
- biologische DMARDs (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2).

Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1] zu entnehmen ist, dass Baricitinib u. a. bei Patientinnen und Patienten mit einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte) nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Implikationen dieser Einschränkungen für die Zielpopulation sind Modul 3 A nicht zu entnehmen.

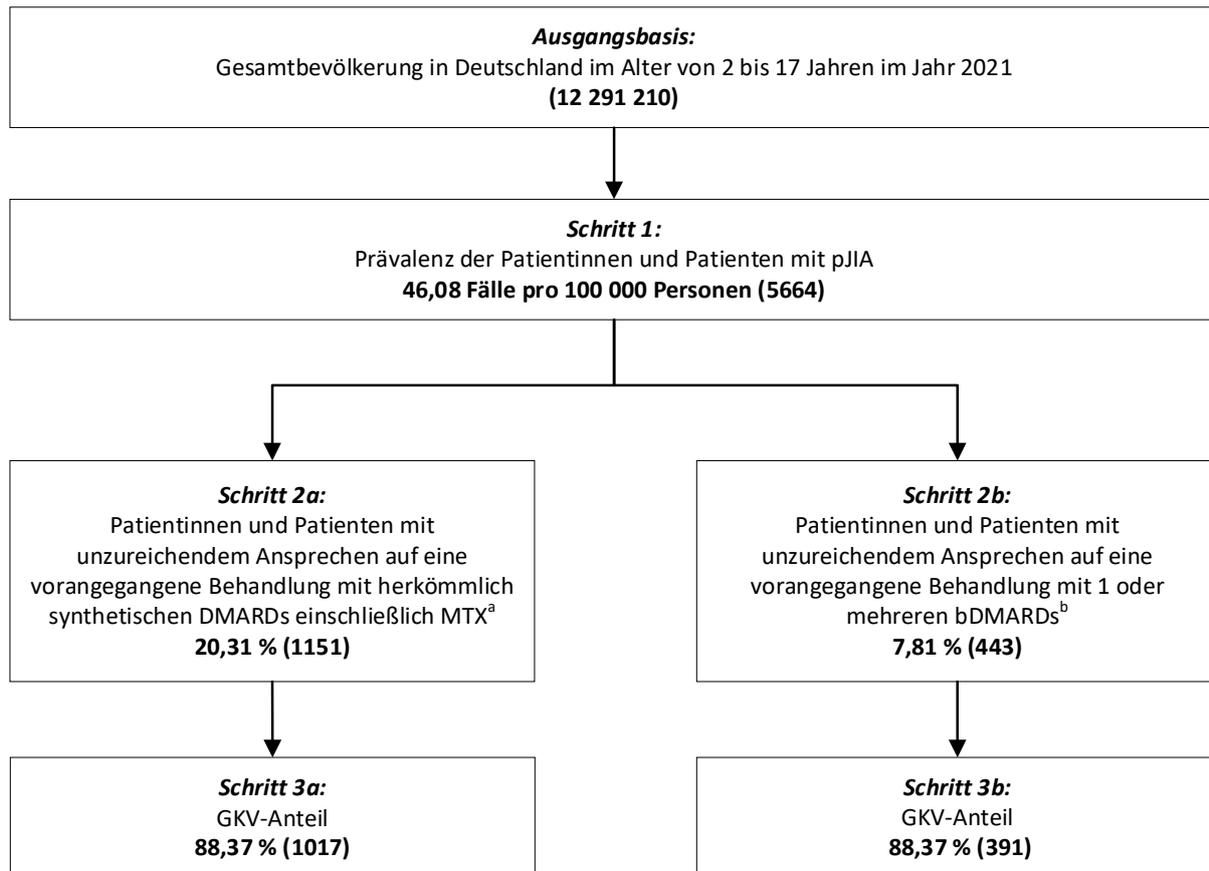
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU sei eine kausale Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), zu der u. a. die pJIA zählt, bisher nicht möglich, sodass für jegliche Form der JIA eine rasche und effektive Kontrolle des Entzündungsgeschehens mit dem Erreichen einer Krankheitsremission das primäre Therapieziel darstelle. Hierdurch sollten krankheits- und / oder therapiebedingte Folgeschäden sowie eine Beeinträchtigung der somatischen und psychosozialen Entwicklung vermieden und den betroffenen Patientinnen und Patienten eine weitgehend normale Teilnahme an Alltagsaktivitäten und Lebensqualität ermöglicht werden.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Das Vorgehen des pU entspricht hinsichtlich der Prävalenzrate und dem Anteilswert je Fragestellung in den Schritten 1 und 2 der Herleitung des im Rahmen der Nutzenbewertung zu Tofacitinib eingereichten Modul 3 A aus dem Jahr 2021 im Anwendungsgebiet aktive pJIA (RF+- oder RF-- Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthritis) bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren [2].



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern; Abweichungen der Patientenzahlen sind rundungsbedingt

a. zu Abweichungen zur Patientengruppe der Fragestellung 1 siehe Abschnitt II 1.3.2

b. zu Abweichungen zur Patientengruppe der Fragestellung 2 siehe Abschnitt II 1.3.2

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Alter von 2 bis 17 Jahren im Jahr 2021

Der pU weist für die Ausgangsbasis eine Anzahl von 12 291 210 Personen im Alter von 2 bis 17 Jahren in Deutschland für das Jahr 2021 aus. Diese Angabe lässt sich der Fortschreibung des Bevölkerungsstands auf Grundlage des Zensus 2011 zum Stichtag 31.12.2021 durch das Statistische Bundesamt [3] entnehmen.

Schritt 1: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit pJIA

In dem damaligen Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib [2] wurde eine Routinedatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte

Gesundheitsforschung Berlin (InGef) vorgelegt. Die Forschungsdatenbank umfasst longitudinale Abrechnungsdaten von über 60 gesetzlichen Krankenkassen und ca. 8 Millionen gesetzlich Versicherten. Für die damalige Analyse ist eine dem pU von Tofacitinib zufolge bezüglich Alter und Geschlecht repräsentative Stichprobe von circa 4 Millionen Versicherten, die im Betrachtungsjahr 2018 versichert waren, herangezogen worden. Der Erhebungszeitraum der Daten umfasst die Jahre 2014 bis 2018.

Auf Grundlage der für die Auswertung definierten Einschlusskriterien (siehe hierzu detaillierte Beschreibung in der Dossierbewertung zu Tofacitinib [4]) wurde in der Routinedatenanalyse von ca. 570 000 Personen, die im Beobachtungsjahr 2018 sowohl 2 bis 17 Jahre alt waren als auch kontinuierlich versichert waren oder verstarben, eine Anzahl von 264 mit der Diagnose einer pJIA im Jahr 2018 ermittelt. Dies entsprach einer Prävalenz von 46,08 Fällen pro 100 000 Personen, die der pU für seine weiteren Berechnungen heranzieht.

Der pU überträgt diese Prävalenzangabe auf die Ausgangsbasis und ermittelt eine Anzahl von 5664 Patientinnen und Patienten mit pJIA im Alter von 2 bis 17 Jahren.

Schritt 2: unzureichendes Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung

In der Routinedatenanalyse (siehe detaillierte Beschreibung der Methodik in der Dossierbewertung zu Tofacitinib [4]) wurde eine Aufteilung der Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 15 Jahren hinsichtlich ihrer medikamentösen Behandlung im Zeitverlauf vorgenommen und diejenigen mit vorabdefinierten Behandlungsmustern der jeweiligen Teilpopulation zugeordnet.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX

Indem der pU das Vorgehen aus dem Dossier zu Tofacitinib [2] heranzieht, operationalisiert er unzureichendes Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX über die Behandlung mit mindestens 1 klassischen DMARD und anschließend 1 bDMARD. Den Anteil dieser Patientinnen und Patienten gibt der pU mit 20,31 % an.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs

Entsprechend dem Vorgehen zu Schritt 2a operationalisiert der pU unzureichendes Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs über die Behandlung mit mindestens 1 klassischen DMARD und anschließend mindestens 2 verschiedenen bDMARDs. Den Anteil dieser Patientinnen und Patienten gibt der pU mit 7,81 % an.

Schritt 3: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,37 % ermittelt der pU

- in Schritt 3a für die GKV eine Anzahl von 1017 Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX angesprochen haben, und
- in Schritt 3b für die GKV eine Anzahl von 391 Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs angesprochen haben.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Patientenzahlen ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen jedoch aus methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden maßgebliche Gründe aufgeführt (siehe auch Dossierbewertung zu Tofacitinib [4]).

Zu Schritt 2: abweichende Patientengruppen

Dem Anwendungsgebiet ist eine Einschränkung auf eine aktive Erkrankung zu entnehmen [1], die in der Herleitung der Patientenzahlen nicht explizit umgesetzt wurde. Es ist unklar, inwieweit die vom pU gelieferten Patientenzahlen dadurch auch Patientinnen und Patienten umfassen, die im Betrachtungsjahr nicht die Kriterien einer aktiven Erkrankung umfassen.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Anteilswerte zu den Behandlungsmustern, da sich diese auf die gemeinsame Patientengruppe mit pJIA oder juveniler Psoriasis-Arthritis (jPsA) beziehen und die relevanten Anteilswerte allein für die pJIA abweichen können. Auch blieben aufgrund der Operationalisierung des pU diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem klassischen DMARD angesprochen haben, aber (noch) nicht auf ein bDMARD umgestellt wurden. Darüber hinaus beziehen sich die Anteilswerte zu den Behandlungsmustern auf Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Diagnose pJIA oder jPsA im Jahr 2014 bzw. 2015. Die Übertragbarkeit auf prävalente Patientinnen und Patienten im Jahr 2018 ist unklar, da der Zeitpunkt der Erstdiagnose von den Jahren 2014 und 2015 abweichen kann und sich daraus ein kürzerer bzw. längerer Behandlungsverlauf bezogen auf den in der Analyse betrachteten Zeitraum ergeben kann.

Einordnung in bisheriges Verfahren und Gesamtfazit

Der pU wendet größtenteils das Vorgehen zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation analog zu dem Nutzenbewertungsverfahren von Tofacitinib in der Indikation pJIA aus dem Jahr 2021 an [2]. Der Wortlaut zu den Anwendungsgebieten von

Tofacitinib [5] und Baricitinib [1] ist zwar für die pJIA insofern unterschiedlich, als dass vom Anwendungsgebiet von Baricitinib – nicht jedoch von Tofacitinib – auch Patientinnen und Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber DMARDs umfasst sind. Jedoch erfolgte die Operationalisierung von unzureichendem Ansprechen und / oder Unverträglichkeit für beide Wirkstoffe über einen Therapiewechsel zu einem bDMARD. Die nun im Vergleich zum letzten Dossier (985 für Fragestellung 1 und 379 für Fragestellung 2 [2]) höheren (1017 für Fragestellung 1 und 391 für Fragestellung 2) Patientenzahlen sind auf abweichende Bevölkerungszahlen zurückzuführen. Die in der Dossierbewertung zu Tofacitinib ausgewiesene Anzahl an Patientinnen und Patienten wurde für beide Fragestellungen aufgrund des methodischen Vorgehens des zugehörigen pU als unsicher bewertet (siehe hierzu [4]).

In Ermangelung weiterer Daten kann je Fragestellung eine Spanne der Patientenzahlen auf Basis beider Dossiers veranschlagt werden (Fragestellung 1: 985 bis 1017 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: 379 bis 391 Patientinnen und Patienten). Auch diese Spannen sind aus den oben genannten Gründen mit Unsicherheit behaftet.

Diese Bewertung gilt für den Fall, dass das unzureichende Ansprechen bzw. die Unverträglichkeit unabhängig vom Betrachtungsjahr vorgelegen haben muss. Sofern das unzureichende Ansprechen bzw. die Unverträglichkeit für das Betrachtungsjahr gilt, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten auch niedriger liegen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen 1 und 2 keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass aus den ihm vorliegenden Informationen kein eindeutiger Trend für eine Zu- oder Abnahme der Prävalenz oder Inzidenz ableitbar sei. Für die Prävalenzangaben aus Modul 3 A verwendet er die deutsche Gesamtbevölkerung im Alter von 2 bis 17 Jahren basierend auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung zum Stichtag 31.12.2028 unter der Variante G2-L2-W1 (Auswirkungen eines niedrigen Wanderungssaldos bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und der Geburtenhäufigkeit). Für die Prävalenz der pJIA bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren weist er ohne Berücksichtigung des GKV-Anteils für das Jahr 2028 letztlich eine Anzahl von 5945 Patientinnen und Patienten aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Baricitinib	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit pJIA, die auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX unzureichend angesprochen haben ^{b, c}	1017	<p>Insgesamt sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unklarheit, inwieweit Patientinnen und Patienten ohne aktive Erkrankung eingeschlossen wurden, ▪ fragliche Übertragbarkeit von Anteilswerten, die sich auf die gemeinsame Patientengruppe mit pJIA oder jPsA beziehen und ▪ fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die (noch) nicht auf ein bDMARD umgestellt wurden (betrifft ausschließlich die Patientengruppe der Fragestellung 1).
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit pJIA, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs unzureichend angesprochen haben ^{b, d}	391	
<p>a. Angaben des pU b. Davon abweichend sind die Patientengruppen beider Fragestellungen eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten mit aktiver Erkrankung. c. Davon abweichend umfasst die Patientengruppe der Fragestellung 1 zusätzlich Patientinnen und Patienten, die herkömmlich synthetische DMARDs nicht vertragen haben. d. Davon abweichend umfasst die Patientengruppe der Fragestellung 2 zusätzlich Patientinnen und Patienten, die bDMARDs nicht vertragen haben.</p> <p>bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat für Baricitinib, allein oder in Kombination mit MTX, die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver pJIA (RF+- oder RF--Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1):
 - ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit
- Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver pJIA (RF+- oder RF--Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf 1 oder mehrere bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2):
 - ein bDMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie

Zu den Jahrestherapiekosten von Baricitinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU jeweils Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist und somit von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird, in der die im 1. Behandlungsjahr 1-malig anfallenden Kosten in den Folgejahren nicht anfallen.

Zu Abatacept liefert der pU vollständige Angaben zur subkutanen (s. c.) Darreichungsform. Zur intravenösen (i. v.) Darreichungsform, welche gemäß der Fachinformation [6] für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren zugelassen ist, liefert der pU jedoch Angaben ausschließlich zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie sonstigen GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe. Da somit Angaben zu den Arzneimittelkosten der i. v.-Darreichungsform fehlen, werden die Angaben zur i. v.-Darreichungsform nicht dargestellt und nicht bewertet.

Darüber hinaus macht der pU lediglich Angaben zur s. c.-Darreichungsform von Tocilizumab. Angaben zur i. v.-Darreichungsform [7] liefert er nicht.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,8-16]. Für die Obergrenzen von Etanercept bzw. Tocilizumab rundet der pU die Anzahl der Behandlungstage auf 104,2 Tage bzw. auf 26 Tage ab. Wird die Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle kaufmännisch gerundet, so ergibt sich für Etanercept mit 104,3 Tagen bzw. für Tocilizumab mit 26,1 Tagen eine etwas höhere Behandlungsdauer pro Jahr.

Da in den Fachinformationen [1,8-16] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Baricitinib sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien und dem möglichen Kombinationspartner MTX entsprechen weitgehend den Angaben in den Fachinformationen [1,8-16].

Der Verbrauch von Baricitinib, Etanercept, Abatacept, Adalimumab, Tocilizumab und die Obergrenze von Golimumab richtet sich nach dem Körpergewicht [1,8-13,15,16]. Die Angaben des pU zu seinen Verbrauchsspannen sind im Abgleich mit dem durchschnittlichen Körpergewicht der jüngsten bzw. ältesten relevanten Altersgruppe gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [17] (14,1 kg in der Altersgruppe von 2 bis unter 3 Jahren bzw. 67,0 kg in der Altersgruppe von 17 bis unter 18 Jahren) plausibel.

Der Verbrauch von MTX und Golimumab in der Untergrenze richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [9,10,14]. Im Abgleich mit den Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen gemäß der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 für Kinder und Jugendliche [17] und unter Verwendung der DuBois-Formel legt der pU für MTX und Golimumab (nur für die Untergrenze) Verbrauchsspannen für Patientinnen und Patienten ab 2 bis unter 18 Jahren (KOF: 0,59 m² bis 1,81 m²) zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Der pU berücksichtigt bei der Berechnung der Arzneimittelkosten pro Jahr für MTX sowie in den jeweiligen Untergrenzen von Etanercept und Golimumab keinen Verwurf. Bei Berücksichtigung von Verwurf entsteht jeweils ein höherer Verbrauch pro Jahr.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Baricitinib sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2023 wieder.

Für MTX legt der pU bei der Kostenbestimmung 1 Präparat [18] zugrunde, welches nicht für die JIA zugelassen ist. Unter Berücksichtigung anderer Präparate, welche zumindest für die polyarthritischen Formen der schweren aktiven JIA zugelassen sind und oral, subkutan oder intramuskulär verabreicht werden [14,19], ergeben sich höhere Arzneimittelkosten pro Jahr als vom pU veranschlagt.

Für Adalimumab berücksichtigt der pU ausschließlich Packungen mit 6 Fertigspritzen zu je 40 mg. Für die Obergrenze des Verbrauchs ist dies nachvollziehbar. Für die Untergrenze sind jedoch abweichend vom Vorgehen des pU ausschließlich Präparate in der Wirkstärke 20 mg zu betrachten. Unter Berücksichtigung des wirtschaftlichsten Präparats (Pharmazentralnummer 14269013) entstehen dabei niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

Für Etanercept berücksichtigt der pU ausschließlich Packungen mit 12 Fertigspritzen bzw. Fertigpens zu je 50 mg. Für die Obergrenze des Verbrauchs ist dies nachvollziehbar. Für die Untergrenze ist jedoch abweichend vom Vorgehen des pU ausschließlich die Darreichungsform Pulver und ggf. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die Durchstechflasche mit der Wirkstärke 10 mg zu betrachten. Dadurch entstehen unter Berücksichtigung von Verwurf (siehe Abschnitt II 2.2) höhere Kosten als vom pU für die Untergrenze angegeben.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt im Rahmen der Erhaltungstherapie keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Baricitinib an. Der Fachinformation [1] hingegen lassen sich Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entnehmen, wie die Untersuchung auf Veränderungen des Risikos von venösen thromboembolischen Ereignissen.

Die vom pU veranschlagten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Messung des MTX-Serumspiegels sowie Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation) sind für MTX grundsätzlich nachvollziehbar. Er quantifiziert diese mit 12 Einheiten pro Jahr, begründet die Häufigkeit jedoch nicht. Allerdings bleiben weitere GKV-Leistungen – beispielsweise die Kontrolle der Nierenfunktion [14] – unberücksichtigt.

Der pU operationalisiert die in den Fachinformationen von Abatacept, Adalimumab, Etanercept und Golimumab [8-10,13,15,16] gelistete Untersuchung auf Infektionen während der Behandlung über die Ziffern 32575, 32051, 32069, 32070 und 32071 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) und veranschlagt hierfür jeweils 12 Einheiten pro Jahr. Die Wahl der EBM-Ziffern sowie deren Häufigkeit begründet der pU nicht.

Für Abatacept, Adalimumab und Golimumab [9,10,13,15] setzt der pU zudem pro Jahr 1 Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (Ziffer 01745 gemäß EBM) an. Die Leistung ist auf Basis der Fachinformation für Adalimumab [15] plausibel, wobei darin die Häufigkeit der

Leistung nicht angegeben ist. In den Fachinformationen zu Abatacept und Golimumab [9,10,13] werden Hautuntersuchungen nur empfohlen und sind daher für diese Wirkstoffe nicht anzusetzen. Für Adalimumab und Golimumab berücksichtigt der pU die Untersuchung auf eine Tuberkuloseinfektion allerdings nur als 1-malige Leistung zum Therapiestart, obwohl die Patientinnen und Patienten laut Fachinformationen [9,10,15] auch während der Behandlung engmaschig auf eine Tuberkuloseinfektion überwacht werden sollen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Baricitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 13 599,94 €. Die Jahrestherapiekosten für Baricitinib beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Allerdings veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Bei einer Kombinationstherapie mit MTX – dies gilt auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie – bestimmt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 66,82 € bis 197,28 €, die zusätzlich aufzuschlagen sind. Diese beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da der pU ein für die JIA nicht zugelassenes Präparat ansetzt und keinen Verwurf berücksichtigt (siehe hierzu Abschnitt II 2.2 und Abschnitt II 2.3). Es können weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen mit Ausnahme von Tocilizumab aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten von Tocilizumab bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten für Abatacept sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Adalimumab sind in der Obergrenze plausibel und in der Untergrenze überschätzt, da er hierfür eine nicht geeignete Wirkstärke heranzieht und eine wirtschaftlichere Packung verfügbar ist (siehe Abschnitt II 2.3). Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Golimumab sind in der Untergrenze aufgrund des nicht berücksichtigten Verwurfs unterschätzt. Unter Berücksichtigung von Verwurf entstehen Kosten, die außerdem höher sind als die vom pU angegebene Obergrenze. Somit sind beide vom pU angegebenen Grenzen unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Tocilizumab sind für die s. c.-Darreichungsform in der Untergrenze plausibel und bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) für die Obergrenze ebenfalls plausibel. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung der i. v.-Darreichungsform ergeben sich höhere Arzneimittelkosten pro Jahr.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Etanercept sind bei der von ihm veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) in der Obergrenze plausibel und in der Untergrenze aufgrund des nicht berücksichtigten Verwurfs sowie der nicht geeigneten Darreichungsform unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.2 und Abschnitt II 2.3). Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxi) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Baricitinib	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver pJIA (RF+- oder RF-- Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	13 599,94	0	0	13 599,94	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Allerdings veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
ggf. + MTX		+ 36,22–166,68	+ 30,60	0	+ 66,82–197,28	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da der pU ein für die JIA nicht zugelassenes Präparat ansetzt und keinen Verwurf berücksichtigt. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Adalimumab	siehe oben	6218,69–11 434,33	96,27	0	6314,96–11 530,60	Die Arzneimittelkosten sind in der Obergrenze plausibel und in der Untergrenze überschätzt, da der pU hierfür eine nicht geeignete Wirkstärke heranzieht und eine wirtschaftlichere Packung verfügbar ist. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
ggf. + MTX		+ 36,22–166,68	+ 30,60	0	+ 66,82–197,28	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da der pU ein für die JIA nicht zugelassenes Präparat ansetzt und keinen Verwurf berücksichtigt. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Etanercept	siehe oben	2574,64– 11 412,43	67,20	0	2641,84– 11 479,63	Die Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer in der Obergrenze plausibel und in der Untergrenze aufgrund des nicht berücksichtigten Verwurfs sowie der nicht geeigneten Darreichungsform unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
ggf. + MTX		+ 36,22– 166,68	+ 30,60	0	+ 66,82– 197,28	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da der pU ein für die JIA nicht zugelassenes Präparat ansetzt und keinen Verwurf berücksichtigt. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.
Golimumab		7876,84– 10 415,68	96,27	0	7973,11– 10 511,95	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
ggf. + MTX		+ 36,22– 166,68	+ 30,60	0	+ 66,82– 197,28	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da der pU ein für die JIA nicht zugelassenes Präparat ansetzt und keinen Verwurf berücksichtigt. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Tocilizumab	siehe oben	7427,93–11 099,20	0	0	7427,93–11 099,20	Die Angaben des pU beziehen sich auf die s. c.-Darreichungsform. Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze plausibel und bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer für die Obergrenze ebenfalls plausibel. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung der i. v.-Darreichungsform ergeben sich höhere Arzneimittelkosten pro Jahr als vom pU veranschlagt.
ggf. + MTX		+ 36,22–166,68	+ 30,60	0	+ 66,82–197,28	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da der pU ein für die JIA nicht zugelassenes Präparat ansetzt und keinen Verwurf berücksichtigt. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.
Abatacept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver pJIA	7790,12–18 767,98	96,27	0	7886,39–18 864,25	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
ggf. + MTX	(RF+ oder RF-- Polyarthritits) und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf 1 oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	+ 36,22–166,68	+ 30,60	0	+ 66,82–197,28	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da der pU ein für die JIA nicht zugelassenes Präparat ansetzt und keinen Verwurf berücksichtigt. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.
<p>a. Es sind ausschließlich diejenigen Angaben des pU dargestellt, die sich auf die Erhaltungstherapie beziehen.</p> <p>DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF+: Rheumafaktor-positiv; RF-: Rheumafaktor-negativ; s. c.: subkutan</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU verweist auf die Fachinformation [1], der man etwaige Einschränkungen entnehmen könne. Laut pU seien aufgrund der aktuellen medizinischen Weiterentwicklung im Bereich der JIA und der derzeit teils unklaren Relevanz kürzlich zugelassener systemischer Therapieoptionen in der klinischen Praxis die Versorgungsanteile für Baricitinib nicht realistisch zu schätzen.

II 3 Literatur

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

1. Lilly Deutschland. Fachinformation - Olumiant 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
2. Pfizer Pharma. Modul 3A - Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis und der juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben - Tofacitinib (XELJANZ). 2021.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschland - Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre (Stand 31.12.2021) [online]. 2023 [Zugriff: 22.11.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1705408592886#abreadcrumb>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und juvenile Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-121_tofacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
5. Pfizer Europe. Fachinformation - XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: März 2023).
6. Bristol-Myers Squibb Pharma. ORENCIA 250 mg Pulver [online]. 2019 [Zugriff: 13.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Roche Pharma. RoActemra i. v. [online]. 2022 [Zugriff: 19.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Pfizer Pharma. Fachinformation: Enbrel 25 mg [online]. 2023 [Zugriff: 24.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation - Simponi 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor/- in einer Fertigspritze (Stand: Februar 2023).
10. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation - Simponi 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor (Stand: Oktober 2020).
11. Roche Pharma. Fachinformation - RoActemra 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: April 2022).
12. Roche Pharma. Fachinformation - RoActemra 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: April 2022).

13. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation - ORENCIA 50 mg /- 87,5 mg /- 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Dezember 2019).

14. Pfizer Pharma. Fachinformation - Lantarel FS 7,5 mg /- 10 mg /- 15 mg /- 20 mg /- 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: März 2023).

15. AbbVie Deutschland. Fachinformation - Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze /- Injektionslösung im Fertigpen (Stand: Juni 2021).

16. Pfizer Pharma. Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 22.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

17. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=82819069&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.

18. Medac. Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 12.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

19. Pfizer Pharma. Lantarel 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten [online]. 2023 [Zugriff: 12.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.