

Baricitinib (Enthesitis-assoziierte 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: A23-114

Version: 1.0

Stand: 06.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1716

DOI: 10.60584/A23-114

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Baricitinib (Enthesitis-assoziierte Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.11.2023

Interne Projektnummer

A23-114

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-114>

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 (Enthesitis-assoziierte Arthritis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-114>.

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
- Simone Heß
- Deborah Ingenhag-Reister
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Felix Schwarz

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) 4
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: Enthesitis-assoziierte Arthritis.

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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ 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	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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 Dossiers 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.5
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)
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 Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die 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 im Alter von 2 bis 5 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	Adalimumab oder Etanercept ^c
2	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	Adalimumab oder Etanercept (≥ 12 Jahre)

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß G-BA ist bei der abgrenzbaren Patientenpopulation der Kinder von 2 bis 5 Jahren in Abwesenheit zugelassener Alternativen nach § 6 Abs. 2 Nr. 3 AM-NutzenV der Einsatz von Etanercept und Adalimumab als nicht zugelassene Therapieoptionen medizinisch notwendig. Daher ist es gemäß G-BA sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz der Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation zu bestimmen.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika

Der pU definiert abweichend vom G-BA nur eine Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren). Für diese benennt er eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als Vergleichstherapie und führt dazu aus, dass gemäß G-BA die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept als geeignete Komparatoren angesehen werden können. Die Abweichung des pU von den Patientenpopulationen des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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 Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die 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 im Alter von 2 bis 5 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	Adalimumab oder Etanercept ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	Adalimumab oder Etanercept (≥ 12 Jahre)	Zusatznutzen nicht belegt
<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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß G-BA ist bei der abgrenzbaren Patientenpopulation der Kinder von 2 bis 5 Jahren in Abwesenheit zugelassener Alternativen nach § 6 Abs. 2 Nr. 3 AM-NutzenV der Einsatz von Etanercept und Adalimumab als nicht zugelassene Therapieoptionen medizinisch notwendig. Daher ist es gemäß G-BA sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz der Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation zu bestimmen.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika</p>			

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 Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die 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 im Alter von 2 bis 5 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	Adalimumab oder Etanercept ^c
2	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	Adalimumab oder Etanercept (≥ 12 Jahre)

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß G-BA ist bei der abgrenzbaren Patientenpopulation der Kinder von 2 bis 5 Jahren in Abwesenheit zugelassener Alternativen nach § 6 Abs. 2 Nr. 3 AM-NutzenV der Einsatz von Etanercept und Adalimumab als nicht zugelassene Therapieoptionen medizinisch notwendig. Daher ist es gemäß G-BA sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz der Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation zu bestimmen.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika

Der pU definiert abweichend vom G-BA nur eine Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren). Für diese benennt er eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als Vergleichstherapie und führt dazu aus, dass gemäß G-BA die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept als geeignete Komparatoren angesehen werden können. Die Abweichung des pU von den Patientenpopulationen des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm

benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer 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 keine 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 Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die 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 im Alter von 2 bis 5 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	Adalimumab oder Etanercept ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	Adalimumab oder Etanercept (≥ 12 Jahre)	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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß G-BA ist bei der abgrenzbaren Patientenpopulation der Kinder von 2 bis 5 Jahren in Abwesenheit zugelassener Alternativen nach § 6 Abs. 2 Nr. 3 AM-NutzenV der Einsatz von Etanercept und Adalimumab als nicht zugelassene Therapieoptionen medizinisch notwendig. Daher ist es gemäß G-BA sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz der Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation zu bestimmen.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
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.15
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.20
II 3 Literatur.....	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bDMARD	biologic Disease modifying antirheumatic Drug (biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
csDMARD	conventional synthetic Disease modifying antirheumatic Drug (konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
cJADAS10	Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10
DMARD	Disease modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
KOF	Körperoberfläche
MTX	Methotrexat
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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 Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Baricitinib wird gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angewendet zur Behandlung der aktiven EAA 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 Kinder und Jugendliche ab 2 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:

- Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit aktiver EAA, die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)
- Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit aktiver EAA, die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)

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 EAA 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 darstellt. 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 liefert im Rahmen seiner Herleitung keine Patientenzahlen getrennt nach Fragestellung, sondern ausschließlich Angaben für die gesamte Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Das Vorgehen des pU entspricht in den Schritten 1 bis 4 der Herleitung des im Rahmen der Nutzenbewertung zu Secukinumab eingereichten Modul 3 F aus dem Jahr 2022 im Anwendungsgebiet EAA bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren [2].

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Personen- bzw. Patientenzahl) ^a
Ausgangsbasis	Gesamtbevölkerung in Deutschland im Alter von 2 bis 17 Jahren im Jahr 2021	–	12 291 210
1	Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit JIA	0,149	18 314
2	Patientinnen und Patienten mit EAA	10–12,7	1832–2326
3	Patientinnen und Patienten mit aktiver EAA	65	1191–1512
4	Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder mit Unverträglichkeit gegenüber dieser Therapie	28,9	345–437
5	GKV-Anteil	88,37	305–387

a. Abweichungen der Patientenzahlen sind rundungsbedingt.
 EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 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 JIA

In dem damaligen Nutzenbewertungsverfahren zu Secukinumab [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 Secukinumab zufolge bezüglich Alter und Geschlecht repräsentative Stichprobe von ca. 4 Millionen Versicherten herangezogen worden.

Auf Grundlage der für die Auswertung definierten Einschlusskriterien (siehe hierzu detaillierte Beschreibung in der Dossierbewertung zu Secukinumab [4]) wurde in der Stichprobe eine Anzahl von 12 301 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit der Diagnose einer JIA im Jahr 2018 ermittelt. Bezogen auf die GKV-Versicherten im Alter zwischen 6 bis < 18 Jahren im Jahr 2018 entsprach dies einem gerundeten Anteilswert von 0,149 %, den der pU für seine weiteren Berechnungen heranzieht.

Der pU überträgt diese Prävalenzangabe auf die Ausgangsbasis und ermittelt eine Anzahl von 18 314 Patientinnen und Patienten mit JIA im Alter von 2 bis 17 Jahren.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit EAA

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer EAA unter denjenigen mit einer JIA (Schritt 1) zu ermitteln, legt der pU 2 Studien zugrunde:

Zum einen zieht der pU eine systematische Übersichtsarbeit von Thierry et al. (2014) [5] heran, bei der u. a. die Prävalenz der JIA und ihrer Subtypen in Europa für das Jahr 2010 analysiert wurde. Um den Anteil des Subtyps EAA innerhalb der JIA zu ermitteln, wurde die Prävalenz der EAA (0,003 %), die in der Übersichtsarbeit mit den Spondyloarthropathien zusammengefasst wurde, gemäß der Definition der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) durch die Prävalenz der JIA (0,030 %) dividiert. Der pU legt schließlich das Ergebnis von 10 % der EAA für die Untergrenze zugrunde. Zum anderen entnimmt der pU dem Nutzenbewertungsverfahren zu Secukinumab [2] Angaben des Berichts zur Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums für das Berichtsjahr 2018. Diese Daten basierten auf Arzt- und

Patientenfragebögen zu Kindern und Jugendlichen, die im Berichtsjahr aufgrund ihrer entzündlich-rheumatischen Erkrankung eine der teilnehmenden medizinischen Einrichtungen aufsuchten. Insgesamt 7695 Kinder und Jugendliche mit JIA und bekanntem JIA-Subtyp wurden auf diese Weise erfasst, darunter 12,7 % mit einer EAA, die der pU als Obergrenze festlegt.

Der pU überträgt die Spanne derjenigen Patientinnen und Patienten mit JIA, die eine EAA aufweisen (10 % bis 12,7 %), auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 1 und ermittelt eine Anzahl von 1832 bis 2326 Patientinnen und Patienten mit einer EAA im Alter von 2 bis 17 Jahren.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit aktiver EAA

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer aktiven Erkrankung legt der pU einen gerundeten Anteilswert von 65 % zugrunde, der dem oben genannten Bericht zur Kerndokumentation aus dem Jahr 2018 zu entnehmen ist. Dieser wurde anhand des Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 (cJADAS10) bestimmt, welcher die Krankheitsaktivität einer EAA anhand von maximal 10 aktiven Gelenken misst. Eine aktive Erkrankung wurde über einen cJADAS10 > 1 operationalisiert. Durch die Übertragung des Anteilswertes auf die Spanne in Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 1191 bis 1512 Patientinnen und Patienten mit aktiver EAA im Alter von 2 bis 17 Jahren.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder mit Unverträglichkeit gegenüber dieser Therapie

In einer weiteren retrospektiven Analyse auf Basis von Daten der Kerndokumentation, die der pU dem Nutzenbewertungsverfahren zu Secukinumab [2,4] entnimmt, wurden Patientinnen und Patienten mit einer EAA-Diagnose im Jahr 2018 (n = 988) eingeschlossen, für die mindestens 1 weitere Dokumentation aus den Vorjahren 2008 bis 2017 vorlag (n = 657). Dabei wurde das unzureichende Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder eine Unverträglichkeit dieser über einen Therapiewechsel auf ein biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (bDMARD) geschätzt, nachdem zuvor nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD) angewendet worden waren. Ein solcher Therapiewechsel wurde bei 190 (28,9 %) Patientinnen und Patienten beobachtet. Angewendet auf die Spanne aus Schritt 3 ergibt sich eine Anzahl von 345 bis 437 Patientinnen und Patienten mit aktiver EAA im Alter von 2 bis 17 Jahren und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber einer konventionellen Therapie.

Schritt 5: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,37 % ermittelt der pU eine Anzahl von 305 bis 387 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden maßgebliche Gründe aufgeführt (siehe auch Dossierbewertung zu Secukinumab [4]).

Zu Schritt 1: Prävalenz der JIA

In der Routinedatenanalyse der Nutzenbewertung zu Secukinumab [2,4] wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren bis unter 18 Jahren eingeschlossen. Die vom pU zugrunde gelegte Prävalenz bezieht sich demnach auf eine Patientengruppe, in welcher Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die gemäß Fachinformation [1] dem Anwendungsgebiet zuzuordnen sind, keine Berücksichtigung finden.

In der Routinedatenanalyse können auch Patientinnen und Patienten, die in ihrem 16. oder 17. Lebensjahr neu erkranken, aufgegriffen worden sein [2,4]. Neu erkrankte Patientinnen und Patienten in diesem Alter sind jedoch nicht der juvenilen Erkrankungsform (laut Leitlinie [6] Beginn der Erkrankung vor dem vollendeten 16. Lebensjahr) zuzurechnen und demnach nicht vom Anwendungsgebiet umfasst. Dies birgt weitere Unsicherheit.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit EAA

In der systematischen Übersichtsarbeit von Thierry et al. (2014) [5] wurden Studien eingeschlossen, bei denen Kinder im Alter von 0 bis 1 Jahren berücksichtigt wurden, die gemäß Anwendungsgebiet nicht Teil der Zielpopulation sind. Generell ist die Übertragbarkeit der Untergrenze von 10 %, die sich auf eine Altersgruppe von 0 bis 15 Jahren bezieht, auf prävalente Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit Unsicherheit behaftet.

Zudem ist nicht auszuschließen, dass dem vom pU herangezogenen Anteilswert für die EAA in der Publikation eine abweichende Abgrenzung der Kategorien der JIA („spondylarthropathies and enthesitis related arthritis“) zugrunde liegt.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit aktiver EAA

Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert für eine aktive Erkrankung abweicht, wenn sie nicht über einen cJADAS10 > 1 operationalisiert wird. Beispielsweise wurden – von dieser Operationalisierung abweichend – in die Zulassungsstudie JUVE-BASIS u. a. Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens 3 geschwollene Gelenke oder, in der Abwesenheit

einer Schwellung, Gelenke mit Bewegungseinschränkung sowie Schmerz bei Bewegung und / oder Empfindlichkeit bei Palpation aufwiesen.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder mit Unverträglichkeit gegenüber dieser Therapie

Zum einen bleiben durch die Operationalisierung des pU diejenigen Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder Unverträglichkeit unberücksichtigt, bei denen der Therapiewechsel in 2018 noch nicht erfolgte. Zum anderen finden diejenigen Patientinnen und Patienten keine Berücksichtigung, die von einem csDMARD auf ein anderes csDMARD gewechselt haben und darauf unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gezeigt haben.

Darüber hinaus ist unklar, inwieweit die 657 Patientinnen und Patienten, auf die sich der Anteilswert von 28,9 % zum Therapiewechsel bezieht, eine aktive Erkrankung aufwiesen, sodass die Übertragbarkeit auf das Ergebnis aus Schritt 3 (Patientinnen und Patienten mit aktiver EAA) fraglich ist. Auch ist unklar, inwieweit sich die Erkrankungsdauer der 657 Patientinnen und Patienten von derjenigen der Population aus Schritt 3 unterscheidet und der Anteilswert zum Therapiewechsel auch von der Erkrankungsdauer abhängt.

Bisher gab es keine zugelassenen bDMARD für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1. Es ist somit für diese Patientengruppe unklar, inwieweit ein Therapiewechsel zu einem nicht zugelassenen bDMARD eine geeignete Operationalisierung des unzureichenden Ansprechens bzw. der Unverträglichkeit darstellt.

Die Versorgungssituation heute kann sich zudem insbesondere im Hinblick auf die Therapiesituation anders darstellen als zum Zeitpunkt der Routinedatenanalyse (2014 bis 2018).

Gesamtfazit

Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 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 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 EAA 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 1922 bis 2441 Patientinnen und Patienten aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Baricitinib	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver EAA, die zuvor unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon	305–387 ^a	<p>Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prävalenzangaben, die sich auf abweichende Altersgruppen beziehen, ▪ fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die (noch) nicht auf ein bDMARD umgestellt wurden, ▪ Unklarheit, inwieweit der Anteilswert für eine aktive Erkrankung abweicht, wenn eine andere Operationalisierung der aktiven Erkrankung erfolgt, und ▪ Unklarheit, inwieweit die Operationalisierung des unzureichenden Ansprechens bzw. der Unverträglichkeit über einen Therapiewechsel zu einem nicht zugelassenen bDMARD für die Patientengruppe der Fragestellung 1 geeignet ist.
	Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren (Fragestellung 1)	keine Angabe	-
	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren (Fragestellung 2)	keine Angabe	-
<p>a. Angabe des pU bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis, GKV: gesetzliche Krankenversicherung; 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 im Alter von 2 bis 5 Jahren mit aktiver EAA, die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1):
 - Adalimumab oder Etanercept
- Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit aktiver EAA, die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2):
 - Adalimumab oder Etanercept (≥ 12 Jahre)

Bei Adalimumab und Etanercept handelt es sich um Wirkstoffe, die für die Patientengruppe der Fragestellung 1 nicht zugelassen sind. Folglich sind in den Fachinformationen [7-9] keine Behandlungsprotokolle für die Patientengruppe der Fragestellung 1 dargestellt. Vor diesem Hintergrund stützt der pU seine Kostenberechnung auf Dosierungsangaben zu Patientinnen und Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (betrifft Adalimumab [7]) bzw. ab 12 Jahren (betrifft Etanercept [8,9]). Die Bewertung der Kostenangaben des pU erfolgt ebenfalls auf Basis der Dosierungsangaben zu diesen Populationen, da keine weiteren Quellen mit Behandlungsprotokollen für die Patientengruppe der Fragestellung 1 identifiziert wurden.

Der pU macht keine getrennten Angaben zu den Kosten nach den Fragestellungen. Er liefert Angaben zu den Kosten von Baricitinib, MTX, Adalimumab und Etanercept pro Patientin bzw. Patient für die gesamte GKV-Zielpopulation. In den folgenden Abschnitten werden diese Angaben des pU bewertet und Abweichungen zu den einzelnen Fragestellungen beschrieben.

Der pU liefert für Baricitinib, Adalimumab und Etanercept Jahrestherapiekosten 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.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer zu Baricitinib, MTX, Adalimumab und Etanercept entsprechen den Fachinformationen [1,7-10]. Für Etanercept rundet der pU die Anzahl der Behandlungstage für die Obergrenze auf 104,2 Tage ab. Wird die Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle kaufmännisch gerundet, so ergibt sich mit 104,3 Tagen eine etwas höhere Behandlungsdauer pro Jahr.

Da in den Fachinformationen [1,7-10] 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

Der Verbrauch von Baricitinib, Adalimumab und Etanercept richtet sich nach dem Körpergewicht [1,7-9]. Für diese Wirkstoffe veranschlagt der pU für die Untergrenze das durchschnittliche Körpergewicht der Altersgruppe von 2 bis unter 3 Jahren (14,1 kg) und für die Obergrenze der Altersgruppe von 17 bis unter 18 Jahren (67,0 kg) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [11]. Da der Fachinformation zu Adalimumab [7] für die EAA keine Dosierungsangaben für ein Körpergewicht unter 15 kg zu entnehmen sind, zieht der pU für die Untergrenze des Verbrauchs stattdessen die Dosierungsangabe zu polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 30 kg heran. Auf dieser Basis sind die Angaben des pU zum Verbrauch von Baricitinib und Adalimumab und für die Obergrenze von Etanercept plausibel. Für die Untergrenze von Etanercept berücksichtigt der pU keinen Verwurf und unterschätzt somit den Verbrauch.

Der Verbrauch von MTX richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [10]. Im Abgleich mit den Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 für Kinder und Jugendliche [11] und unter Verwendung der DuBois-Formel legt der pU eine Verbrauchsspanne 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 keinen Verwurf. Bei Berücksichtigung von Verwurf entsteht ein höherer Verbrauch pro Jahr.

Abweichend vom Vorgehen des pU (Verbrauchsberechnung für die gesamte GKV-Zielpopulation) kann der Verbrauch je Fragestellung berechnet werden, indem

- für Baricitinib und Adalimumab zu Fragestellung 1 die Obergrenze des Verbrauchs auf Basis des Körpergewichts von 5-Jährigen und zu Fragestellung 2 die Untergrenze des Verbrauchs auf Basis des Körpergewichts von 6-Jährigen berechnet wird,
- für Etanercept zu Fragestellung 1 die Obergrenze des Verbrauchs auf Basis des Körpergewichts von 5-Jährigen und zu Fragestellung 2 die Untergrenze des Verbrauchs auf Basis des Körpergewichts von 12-Jährigen berechnet wird und
- für MTX zu Fragestellung 1 die Obergrenze des Verbrauchs auf Basis der KOF von 5-Jährigen und zu Fragestellung 2 die Untergrenze des Verbrauchs auf Basis der KOF von 6-Jährigen berechnet wird.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Baricitinib, Adalimumab und Etanercept geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2023 wieder.

Für MTX legt der pU bei der Kostenbestimmung 1 Präparat [12] 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 [10,13], 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 – dies betrifft ausschließlich Fragestellung 1 – 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 – dies betrifft beide Fragestellungen – und die Obergrenze von Fragestellung 1 ist jedoch abweichend vom Vorgehen des pU ausschließlich die Darreichungsform Pulver und ggf. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung sowie – dies betrifft ausschließlich Fragestellung 1 (Unter- und Obergrenze) – 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 Urinalkalkulation) 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 [10] – unberücksichtigt.

Der pU operationalisiert die in der Fachinformation von Adalimumab [7] und Etanercept [8,9] 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 Adalimumab setzt der pU zudem pro Jahr 1 Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (Ziffer 01745 gemäß EBM) an. Die Leistung ist auf Basis der Fachinformation [7] plausibel, wobei darin die Häufigkeit der Leistung nicht angegeben ist. Andererseits berücksichtigt der pU beispielsweise die Untersuchung auf eine Tuberkuloseinfektion nur als 1-malige Leistung zum Therapiestart, obwohl die Patientinnen und Patienten laut Fachinformation [7] auch während der Behandlung engmaschig auf eine Tuberkuloseinfektion überwacht werden sollen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

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 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 Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.

Die Jahrestherapiekosten von Adalimumab bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten 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 Jahrestherapiekosten von Etanercept bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten 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 3: 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 Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Baricitinib	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver EAA, die zuvor unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	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.
Etanercept ^b		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 von den Angaben des pU abweichen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige 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 Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Es sind ausschließlich diejenigen Angaben des pU dargestellt, die sich auf die Erhaltungstherapie beziehen. Der pU liefert keine getrennten Angaben zu den Fragestellungen 1 (Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren) und 2 (Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren). Hinweise für mögliche Kostenberechnungen getrennt nach den Fragestellungen sind den Abschnitten II 2.2 und II 2.3 zu entnehmen.</p> <p>b. Im Rahmen der Fragestellung 2 (Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren) ist Etanercept ausschließlich für Kinder und Jugendliche ≥ 12 Jahre Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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;. Olumiant 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

2. Novartis Pharma. Secukinumab (Cosentyx); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 27.10.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/850/#dossier>.

3. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; Ergebnisse auf Grundlage des Zensus (Stichtag 31.12.2021) [online]. 2023 [Zugriff: 22.11.2023]. URL: <https://www.destatis.de>.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab (Enthesitis-assoziierte Arthritis, ab 6 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-69_secukinumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

5. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis; a systematic review. Joint Bone Spine 2014; 81(2): 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.003>.

6. Oommen PT, Schütz C. S2k-Leitlinie "Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis"; (3. Auflage, 2019). 2019.

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

8. Pfizer Pharma. Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 24.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

9. Pfizer Pharma. Enbrel 25 mg [online]. 2023 [Zugriff: 24.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

10. Pfizer Pharma. Lantarel FS 7,5/10/15/20/25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2023 [Zugriff: 23.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2023 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>.

12. medac. Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 24.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

13. HEXAL. MTX HEXAL Tabletten [online]. 2023 [Zugriff: 18.12.2023].