

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Baricitinib (Olumiant®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.03.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Subpopulation A2, A3 und mITT (52 Wochen)	17
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Ableitung des Zusatznutzens für Subpopulation A2 und A3 (52 Wochen)	26
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	35
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	37
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten ^c für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	<i>American College of Rheumatology</i> Amerikanische Rheumatologie-Gesellschaft
ACR20	20%ige Verbesserung der ACR-Kriterien
ACR50	50%ige Verbesserung der ACR-Kriterien
ALC	<i>Absolute Lymphocyte Count</i> Absolute Lymphozytenzahl
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	<i>Absolute Neutrophil Count</i> Absolute Neutrophilenzahl
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Index
bDMARD	<i>Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Biologisches Basistherapeutikum
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
cDMARD	<i>Conventional Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Konventionelles Basistherapeutikum
CRP	<i>C-Reactive Protein</i> C-reaktives Protein
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i> Krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente, auch „Basistherapeutika“
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>
EU	Europäische Union
EU-RMP	<i>EU-Risk-Management-Plan</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i> Europäische Rheumatologie-Gesellschaft
g	Gramm

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire - Disability Index</i>
hs	Hochsensitiv
inkl.	Inklusive
JAK	<i>Janus Kinase</i> Januskinase
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> Lipoprotein niedriger Dichte
LSMD	<i>Least Square Mean Difference</i> Mittelwertsdifferenz der kleinsten Quadrate
mBOCF	<i>Modified Baseline Observation Carried Forward</i> Fehlende Beobachtungen gehen mittels der zuerst erhobenen und modifizierten Beobachtung in die Auswertung ein
MCS	<i>Mental Component Score</i> Mentale Summenskala
mITT	<i>Modified Intention-To-Treat</i> Statistische Auswertung von Studiendaten basierend auf modifiziertem, <i>a priori</i> definiertem Patientenkollektiv
mLOCF	<i>Modified Last Observation Carried Forward</i> Fehlende Beobachtungen gehen mittels der zuletzt erhobenen und modifizierten Beobachtung in die Auswertung ein
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMRM	<i>Mixed Effect Model Repeated Measurement</i> Statistische Imputationsmethode
MTX	Methotrexat
NE	<i>Not Estimated</i> Nicht berechenbar
OAT	<i>Organic Anion Transporter</i> Organischer Anionen-Transporter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PAP	<i>Patient Assessment of Pain</i>
PCS	<i>Physical Component Score</i> Physische Summenskala
Peto-OR	<i>Peto Odds Ratio</i> Peto-Quotenverhältnis
PhGADA	<i>Physician´s Global Assessment of Disease Activity</i>
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PtGADA	<i>Patient´s Global Assessment of Disease Activity</i>
QIDS-SR ₁₆	<i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Rated-16</i>
RA	Rheumatoide Arthritis
RR	<i>Risk Ratio</i> Relatives Risiko
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SF-36 v2 akut	<i>Short Form (36 item) Health Survey Version 2 akut</i>
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i> Signaltransduktor und Aktivator der Transkription
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TB	Tuberkulose
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> Tumornekrosefaktor
TYK	Tyrosinkinase
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i> Visuelle Analogskala
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
ZN	Zusatznutzen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lilly Deutschland GmbH
Anschrift:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Juliane Darowski
Position:	Market Access Strategy Manager, Corporate Affairs
Adresse:	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg
Telefon:	06172-2732512
Fax:	06172-2732358
E-Mail:	darowski_juliane@lilly.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Baricitinib
Handelsname:	Olumiant®
ATC-Code:	L04AA37

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist gekennzeichnet durch eine Überproduktion proinflammatorischer Zytokine. Viele dieser Zytokine verwenden für die Signalübertragung den intrazellulären Januskinase (*Janus Kinase*, JAK)-*Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT)-Signalweg. Die JAK-Familie besteht aus den vier Tyrosinkinasen (TYK) JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2.

Baricitinib gehört zur pharmakologischen Klasse der JAK-Inhibitoren. Die Wirkung beruht auf dem neuartigen Konzept der selektiven Inhibition der Enzyme JAK1 und JAK2, mit deutlich niedrigerer Potenz gegenüber JAK3 und niedrigerer Potenz gegenüber TYK2. Durch die selektive Inhibition können eine Vielzahl unterschiedlicher, mit der RA assoziierter, Signalwege beeinflusst werden. Dies führt zu einer signifikanten Reduktion von Entzündungen.

Vorhandene krankheitsmodifizierende Therapien (= Basistherapeutika) lindern die Symptome der RA und verzögern ein Fortschreiten der Erkrankung. Unterschieden werden konventionelle Basistherapeutika (*Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, cDMARDs) und biologische Basistherapeutika (*Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, bDMARDs). Neben den Basistherapeutika kommen auch symptomatisch wirkende Substanzen zum Einsatz, die jedoch nicht das Fortschreiten der zugrundeliegenden Erkrankung beeinflussen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Baricitinib ist ein krankheitsmodifizierender Wirkstoff, der gezielt in Signalkaskaden eingreift, die in der Pathogenese der RA eine Schlüsselrolle spielen. Gegenüber verfügbaren Therapien zeigt Baricitinib für viele Endpunkte eine überlegene Wirksamkeit. Zusätzlich kommt es zu einer schnelleren und ausgeprägteren Verbesserung patientenrelevanter Parameter wie Schmerz gegenüber einer Therapie mit einem Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Inhibitor. Als *Small Molecule* wird Baricitinib oral verabreicht. Baricitinib erweitert das Therapiespektrum bei RA und eröffnet somit Patienten neue Möglichkeiten, die unter ihrer bisherigen Therapie keine Remission oder niedrige Krankheitsaktivität erreichen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen). ^b	13.02.2017	A + B
Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen. Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprachen. Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprachen. Bei Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen.	13.02.2017	A A1 A2 A3
Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bdMARDs ansprachen.	13.02.2017	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Olumiant[®] Fachinformation.</p> <p>c: Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid Antigene) • Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate) • Frühes Auftreten von Gelenkerosionen. 		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	A1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	Alternative cDMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie bDMARDs in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
	A2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	
	A3	Bei Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprechen.	
B		Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen.	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:

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

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Im Rahmen des G-BA-Beratungsgesprächs gemäß § 8 Absatz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), wurden vom G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Baricitinib als Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung der moderaten¹ bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten bestimmt.

Der G-BA unterscheidet verschiedene Therapiesituationen, die er in²:

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

differenziert hat.

Der G-BA legte die zweckmäßigen Vergleichstherapien wie folgt fest:

Anwendungsgebiet A

Subpopulation A1

Für Patienten, bei denen **keine ungünstigen Prognosefaktoren**³ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** cDMARD (inklusive MTX) ansprechen:

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

¹ Im ursprünglichen Beratungsgespräch mit dem G-BA ist statt dem in der Fachinformation verwendeten Begriff „mittelschwer“ der Begriff „moderat“ verwendet worden. Diese Begriffe sind im Bezug auf den Schweregrad der RA gleichbedeutend.

² Ursprünglich wurde eine Anfrage an den G-BA gestellt, die zVT für Baricitinib für den Fall zu bestimmen, dass eine Zulassung von Baricitinib neben der Zweit- und Drittlinien-Behandlung auch für die Erstlinien-Behandlung erfolgt. Eine Behandlung Therapie-naiver Patienten ohne vorherige Behandlung ist jedoch außerhalb der Zulassung von Baricitinib und somit für dieses Nutzendossier nicht von Relevanz.

³ Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:

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

Subpopulation A2

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

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

Subpopulation A3

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

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

Anwendungsgebiet B

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

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

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

¹ Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Im Folgenden werden die statistisch signifikanten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Sicherheit* je Anwendungsgebiet zusammenfassend beschrieben.

Anwendungsgebiet A

Subpopulation A1

Da derzeit keine direkte Evidenz zum Vergleich von Baricitinib mit der vom G-BA genannten zVT für diese Subpopulation vorliegt, entfällt die Beschreibung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen.

Subpopulation A2 und Subpopulation A3

Aus Sicht der *Lilly Deutschland GmbH* besteht aufgrund der Leitlinienempfehlungen und der Bestimmung der zVT durch den G-BA die Notwendigkeit, für den Nachweis des Zusatznutzens von Baricitinib in den Subpopulationen A2 und A3 die gesamte Studienpopulation (*modified Intention-To-Treat* (mITT) Population) der Zulassungsstudie RA-BEAM (JADV) heranzuziehen.

Bei den Subpopulationen A2 und A3 handelt es sich um Patienten, die gemäß den Leitlinien für eine Zweitlinientherapie mit bDMARDs in Frage kommen. Die Leitlinien geben dabei eine Empfehlung, wann die Eskalation indiziert ist. So ist bei Patienten mit mehreren cDMARDs in der Vortherapie oder einem cDMARD in der Vortherapie und gleichzeitigem Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren eine Zweitlinientherapie mit bDMARDs indiziert. Konsequenterweise hat der G-BA für diese Patienten die gleiche zVT (bDMARDs in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit) festgelegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dabei empfiehlt die Leitlinie in jedem Fall ein individuelles Vorgehen, d. h. neben der aktuellen Therapiesituation und dem Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren ist immer die jeweilige individuelle Patientensituation zu berücksichtigen. Um das Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, gibt die Leitlinie somit eine Entscheidungshilfe bei der Fragestellung des Beginns der Zweitlinientherapie.

Die Studie RA-BEAM (JADV) vergleicht Baricitinib mit der vom G-BA bestimmten zVT (in diesem Fall Adalimumab) bei jenen Patienten, für die gemäß der S1-Leitlinie eine erstmalige Behandlung mit Biologika vorgesehen ist. Die Studie umfasst Eskalations-würdige Patienten und ist somit in ihrer Gesamtheit geeignet, die Fragestellung nach einem Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber dem *Standard of Care* in der Zweitlinie zu beantworten. Ein Auftrennen der Studie generiert für die Nutzenbewertung keine zusätzliche Information für die Bewertung der Zweitlinientherapie.

Vor diesem Hintergrund wurde für jeden Endpunkt der Studie RA-BEAM (JADV) untersucht, ob der Behandlungseffekt zwischen den verschiedenen Subpopulationen A2 und A3 heterogen, d. h. unterschiedlich ist (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1). Da diese Heterogenitätstests an Woche 52 unauffällig waren und demnach keine Heterogenität zeigten, gehen wir davon aus, dass die über die gesamte Studienpopulation zu beobachtenden Effekte auch auf die verschiedenen Subpopulationen übertragbar sind. Demnach können die Ergebnisse der mITT Population herangezogen werden, um den Zusatznutzen von Baricitinib in der Zweitlinientherapie abzuleiten.

In Tabelle 1-8 werden neben den Ergebnissen der mITT Population der Vollständigkeit halber die Ergebnisse der Subpopulationen A2 und A3 ergänzend dargestellt. Signifikante Ergebnisse wurden zur besseren Übersichtlichkeit hervorgehoben.

Anwendungsgebiet B

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib zur Behandlung als Mono- sowie Kombinationstherapie erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber biologischen Basistherapeutika (bDMARDs) gezeigt haben, wurden keine aktiv-kontrollierten Studien mit Baricitinib und einer der vom G-BA festgelegten zVT identifiziert. Damit entfällt die Beschreibung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Subpopulation A2, A3 und mITT (52 Wochen)

Nutzendimension	Baricitinib vs. Adalimumab		
	Effektschätzer ^a (95% KI); p-Wert		
Endpunkt	Subpopulation A2	Subpopulation A3	mITT Population
Mortalität ^b	-	-	-
Morbidität			
Druckschmerzhaft und geschwollene Gelenke			
Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke	-0,8 (-2,0; 0,4); 0,184	-0,6 (-1,8; 0,6); 0,325	-0,9 (-1,6; -0,1); 0,032
Veränderung der Anzahl der geschwollenen Gelenke	-0,8 (-1,7; 0,2); 0,117	-0,6 (-1,6; 0,4); 0,270	-0,9 (-1,5; -0,2); 0,007
DAS28-hsCRP			
Veränderung des DAS28-hsCRP (mBOCF)	-0,15 (-0,46; 0,16); 0,332	-0,32 (-0,65; 0,01); 0,058	-0,29(-0,49; -0,08); 0,007
Veränderung des DAS28-hsCRP (mLOCF)	-0,22(-0,50; 0,07); 0,135	-0,39 (-0,70; -0,08); 0,014	-0,35 (-0,54; -0,16); < 0,001
Veränderung des DAS28-hsCRP (MMRM)	-0,02 (-0,29; 0,25); 0,866	-0,35 (-0,64; -0,06); 0,020	-0,23 (-0,41; -0,05); 0,014
Anteil Patienten mit DAS28-hsCRP ≤ 3,2	1,14 (0,95; 1,38); 0,161	1,05 (0,85; 1,31); 0,640	1,14 (1,00; 1,30); 0,059
Anteil Patienten mit DAS28-hsCRP < 2,6	0,96 (0,76; 1,22); 0,755	1,03 (0,77; 1,37); 0,858	1,01 (0,85; 1,20); 0,904

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension	Baricitinib vs. Adalimumab		
	Effektschätzer ^a (95% KI); p-Wert		
Endpunkt	Subpopulation A2	Subpopulation A3	mITT Population
SDAI			
Veränderung des SDAI	-2,72 (-5,51; 0,08); 0,057	-2,54 (-5,48; 0,40); 0,090	-3,18 (-5,04; -1,32); < 0,001
Anteil Patienten mit SDAI ≤ 3,3	1,16 (0,78; 1,71); 0,464	1,46 (0,90; 2,36); 0,125	1,26 (0,96; 1,67); 0,101
CDAI			
Veränderung des CDAI	-2,70 (-5,37; -0,02); 0,048	-2,07 (-4,86; 0,72); 0,145	-2,85 (-4,62; -1,09); 0,002
Anteil Patienten mit CDAI ≤ 10	1,15 (0,96; 1,39); 0,130	1,05 (0,86; 1,29); 0,632	1,14 (1,00; 1,29); 0,055
EULAR Responsekriterien („good Response“) (DAS28-basiert)			
Anteil Patienten mit „good Response“ gemäß EULAR Responsekriterien (DAS28-basiert)	1,12 (0,93; 1,36); 0,234	1,08 (0,86; 1,36); 0,494	1,15 (1,00; 1,31); 0,051
PAP (VAS)			
Veränderung des PAP (VAS)	-4,6 (-9,6; 0,3); 0,067	-5,9 (-11,0; -0,8); 0,023	-5,9 (-9,1; -2,6) < 0,001
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PAP (VAS) ≥ 10 mm	1,14 (1,02; 1,27); 0,018	1,14 (1,01; 1,28); 0,031	1,13 (1,05; 1,22); 0,001
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PAP (VAS) ≥ 20 mm	1,12 (0,97; 1,29); 0,118	1,23 (1,05; 1,44); 0,012	1,18 (1,07; 1,30); 0,001
PtGADA (VAS)			
Veränderung des PtGADA (VAS)	-6,0 (-10,8; -1,2); 0,015	-5,2 (-10,4; -0,1); 0,046	-6,0 (-9,2; -2,8); < 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension	Baricitinib vs. Adalimumab		
	Effektschätzer ^a (95% KI); p-Wert		
Endpunkt	Subpopulation A2	Subpopulation A3	mITT Population
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PtGADA (VAS) \geq 10 mm	1,05 (0,94; 1,17); 0,396	1,05 (0,95; 1,15); 0,365	1,05 (0,98; 1,13); 0,167
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PtGADA (VAS) \geq 20 mm	1,09 (0,94; 1,25); 0,243	1,08 (0,95; 1,23); 0,238	1,10 (1,00; 1,21); 0,043
HAQ-DI			
Veränderung des HAQ-DI (mBOCF)	-0,08 (-0,20; 0,05); 0,220	-0,08 (-0,22; 0,06); 0,262	-0,09 (-0,17; -0,00); 0,039
Veränderung des HAQ-DI (mLOCF)	-0,10(-0,22; 0,02); 0,111	-0,11 (-0,24; 0,02); 0,109	-0,11 (-0,19; -0,03); 0,007
Veränderung des HAQ-DI (MMRM)	-0,06 (-0,2; 0,1); 0,354	-0,09 (-0,2; 0,01); 0,216	-0,08 (-0,2; -0,0); 0,044
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI \geq 0,22	1,11 (0,95; 1,29); 0,180	1,08 (0,91; 1,29); 0,371	1,14 (1,03; 1,27); 0,016
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI \geq 0,3	1,08 (0,92; 1,27); 0,327	1,08 (0,89; 1,32); 0,437	1,10 (0,98; 1,24); 0,103
Dauer der Morgensteifigkeit (min)			
Veränderung der Dauer der Morgensteifigkeit (min)	-41,49 (-80,56; -2,42); 0,038	-24,14 (-58,65; 10,37); 0,169	-27,34 (-51,35; -3,32); 0,026
EQ-5D (VAS)			
Veränderung der EQ-5D (VAS)	8,3 (3,5; 13,1); < 0,001	5,6 (0,1; 11,2); 0,046	7,4 (4,2; 10,7); < 0,001
Anteil Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D (VAS) \geq 10 mm	1,19 (1,00; 1,41); 0,052	1,12 (0,95; 1,32); 0,193	1,16 (1,04; 1,30); 0,009

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension	Baricitinib vs. Adalimumab		
	Effektschätzer ^a (95% KI); p-Wert		
Endpunkt	Subpopulation A2	Subpopulation A3	mITT Population
Schwerste Müdigkeit			
Veränderung der schwersten Müdigkeit	-0,29 (-0,93; 0,36); 0,380	-0,77 (-1,50; -0,04); 0,039 Hedges'g: -0,22 (-0,52; 0,07)	-0,59 (-1,02; -0,16); 0,007 Hedges'g: -0,22 (-0,40; -0,03)
Lebensqualität			
SF-36 v2 akut			
Veränderung des SF-36 v2 akut PCS	1,8 (0,1; 3,5); 0,033	1,1 (-0,9; 3,2); 0,272	1,7 (0,6; 2,9); 0,004
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 v2 akut PCS ≥ 5	1,16 (0,98; 1,38); 0,086	1,03 (0,83; 1,26); 0,811	1,14 (1,00; 1,29); 0,047
Veränderung des SF-36 v2 akut MCS	1,7 (0,2; 3,7); 0,081	-0,0 (-2,1; 2,1); 0,996	0,9 (0,4; 2,2); 0,169
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 v2 akut MCS ≥ 5	1,28 (0,96; 1,72); 0,098	0,87 (0,63; 1,19); 0,374	1,14 (0,93; 1,39); 0,219
Veränderung der SF-36 v2 akut Domänen			
Körperliche Funktionsfähigkeit	1,3 (0,7; 3,3); 0,195	1,4 (-0,8; 3,5); 0,217	1,4 (0,1; 2,7); 0,029
Körperliche Rollenfunktion	2,3 (0,6; 4,1); 0,010	1,0 (-1,1; 3,0); 0,357	1,9 (0,7; 3,1); 0,002
Körperliche Schmerzen	2,1 (0,2; 4,0); 0,032	0,7 (-1,6; 3,0); 0,541	1,5 (0,2; 2,8); 0,028
Allgemeiner Gesundheitszustand	2,4 (0,7; 4,0); 0,006	0,3 (-1,7; 2,3); 0,769	1,3 (0,2; 2,5); 0,023

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension	Baricitinib vs. Adalimumab		
	Effektschätzer ^a (95% KI); p-Wert		
Endpunkt	Subpopulation A2	Subpopulation A3	mITT Population
Vitalität	1,3 (0,5; 3,1); 0,164	1,0 (-1,3; 3,3); 0,380	1,3 (0,0; 2,6); 0,045
Soziale Funktionsfähigkeit	3,1 (1,1; 5,0); 0,002	0,8 (-1,3; 2,8); 0,453	1,9 (0,7; 3,2); 0,003
Emotionale Rollenfunktion	2,6 (0,6; 4,7); 0,012	0,4 (-1,8; 2,5); 0,741	1,4 (0,0; 2,7); 0,048
Mentaler Gesundheitszustand	0,7 (1,3; 2,6); 0,502	0,4 (-1,9; 2,7); 0,714	0,7 (0,7; 2,0); 0,327
Sicherheit			
Todesfälle	1,25 (0,122; 12,868); 1,000	NE	1,34 (0,133; 13,502); 1,000
SUE	3,31 (1,157; 9,446); 0,019	1,75 (0,633; 4,841); 0,320	1,98 (1,072; 3,660); 0,027
UE	0,99 (0,872; 1,125); 0,880	1,05 (0,943; 1,163); 0,379	1,03 (0,954; 1,109); 0,460
Schwere UE (ohne ausschließliche Laborereignisse)	1,68 (0,672; 4,197); 0,368	1,46 (0,372; 5,721); 0,738	1,72 (0,871; 3,416); 0,133
Studienabbruch aufgrund von UE	1,47 (0,577; 3,741); 0,486	2,55 (0,861; 7,569); 0,088	1,92 (1,009; 3,652); 0,045
Therapieabbruch aufgrund von UE	1,26 (0,520; 3,049); 0,654	2,55 (0,861; 7,569); 0,088	1,65 (0,897; 3,018); 0,129

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension	Baricitinib vs. Adalimumab		
	Effektschätzer ^a (95% KI); p-Wert		
Endpunkt	Subpopulation A2	Subpopulation A3	mITT Population
UE von besonderem Interesse			
Infektionen	1,10 (0,856; 1,425); 0,440	1,13 (0,914; 1,408); 0,245	1,09 (0,934; 1,269); 0,272
Schwere Infektionen	1,26 (0,233; 6,792); 1,000	1,44 (0,145; 14,359); 1,000	1,36 (0,411; 4,464); 0,771
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,62 (0,036; 10,691); 1,000	NE	1,34 (0,133; 13,502); 1,000
Malignität	5,12 (0,296; 88,559); 0,525	NE	5,37 (0,534; 54,094); 0,277
Depressionen: QIDS-SR16	0,2 (-0,7; 1,0); 0,706	0,2 (-0,4; 0,8); 0,449	0,2 (-0,4; 0,8); 0,449
Allergische Reaktionen/Hypersensitivität ^c	-	-	-
Gastrointestinale Perforation ^d	-	-	-
<p>a: Für kontinuierliche Endpunkte wird der LSMD dargestellt. Für binäre Endpunkte wird das RR dargestellt. Für Todesfälle und UE von besonderem Interesse wird das Peto OR dargestellt.</p> <p>b: Mortalität wurde nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Anzahl der Todesfälle wurde jedoch im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ausgewertet.</p> <p>c: Für das UE von besonderem Interesse Allergische Reaktionen/Hypersensitivität trat ein Ereignis auf.</p> <p>d: Für das UE von besonderem Interesse Gastrointestinale Perforation trat kein Ereignis auf.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet			Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a		Kurzbezeichnung	
A	A1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	nein
	A2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	ja
	A3	Bei Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprechen.	ja
B		Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen.	nein
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Ungünstige Prognosefaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid Antigene) • Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate) • Frühes Auftreten von Gelenkerosionen. <p>Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Anwendungsgebiet A

Subpopulation A1

Derzeit liegt keine direkte Evidenz zum Vergleich von Baricitinib mit der vom G-BA genannten zVT für diese Subpopulation vor und somit kann **kein Zusatznutzen** gegenüber einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien festgestellt werden.

Subpopulation A2 und Subpopulation A3

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird, wie dargelegt, die mITT Population der Studie RA-BEAM (JADV) herangezogen (Abschnitt 1.5). Da die Heterogenitätsanalysen zwischen den Subpopulationen A2 und A3 an Woche 52 keinen Hinweis auf Heterogenität zeigten, kann der abgeleitete Zusatznutzen auf die Subpopulationen übertragen werden.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens für die Subpopulationen A2 und A3 anhand der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit* basiert auf der qualitativ hochwertigen direkt vergleichenden Studie RA-BEAM (JADV) (Baricitinib vs. Adalimumab vs. Placebo) mit der Evidenzstufe Ib. Die zum Nachweis des Zusatznutzens von Baricitinib herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind nach Prüfung aller möglichen Aspekte bezüglich der Ergebnissicherheit mit *hoch* zu beurteilen. Die vorhandene Evidenz ist daher methodisch geeignet, *Hinweise* auf einen medizinischen Zusatznutzen zu generieren.

Für die mITT Population wird basierend auf der direkt vergleichenden Studie RA-BEAM (JADV) (Baricitinib vs. Adalimumab vs. Placebo) insgesamt ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab festgestellt.

Ein Zusatznutzen zeigt sich durch die im Vergleich zur zVT statistisch signifikant besseren Ergebnisse der **Morbiditätseindpunkte Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, Schmerz** (Anteil Patienten mit einer Verbesserung des *Patient Assessment of Pain (PAP) Visual Analogue Scale (VAS) ≥ 10 mm* und mit einer Verbesserung des PAP (VAS) ≥ 20 mm), **körperliche Funktion** (Anteil Patienten mit einer Verbesserung des *Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) $\geq 0,22$*), **Dauer der Morgensteifigkeit** und **allgemeiner Gesundheitszustand** (Anteil Patienten mit einer Verbesserung der *European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) VAS ≥ 10 mm*). Der Zusatznutzen zeigt sich zudem durch die im Vergleich zur zVT statistisch signifikant besseren Ergebnisse des Endpunktes der **Lebensqualität** (Anteil Patienten mit einer Verbesserung des *Short Form (36 item) Health Survey Version 2 akut (SF-36 v2 akut) Physical Component Score (PCS) ≥ 5*).

Zusätzlich zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Baricitinib im Vergleich zu Adalimumab für weitere Endpunkte (Tabelle 1-8). Auch wenn diese Endpunkte nach den formalen Kriterien des IQWiG nicht zu einer Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene führen, so legt die Konsistenz der Ergebnisse in der Vielzahl der Endpunkte in ihrer Gesamtsumme einen geringen Zusatznutzen für Baricitinib nahe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezogen auf die *Sicherheitsendpunkte* insgesamt ergab sich für Baricitinib ein höheres Schadenspotenzial durch den Endpunkt **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**. Hierzu ist zu bemerken, dass die SUE im Baricitinib-Behandlungsarm an Woche 24 auf Placeboniveau waren. Weiterhin waren die SUE der Adalimumabgruppe, vor dem Hintergrund der bekannten Datenlage, auf unerwartet niedrigem Niveau. Die aufgetretenen SUE waren gleichmäßig über die *System Organ Classes (SOCs)* verteilt. In keiner SOC konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Baricitinib- und der Adalimumab-Behandlungsgruppe beobachtet werden.

In der Gesamtschau überwiegen die positiven Effekte der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen *Morbidität* und *Lebensqualität* den Nachteil der Nutzendimension *Sicherheit* (Tabelle 1-10). Daher wird der Zusatznutzen von Baricitinib als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ableitung des Zusatznutzens für Subpopulation A2 und A3 (52 Wochen)

Ableitung des Zusatznutzens von Baricitinib vs. Adalimumab	
Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen	<p><u>Positive Effekte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis für einen geringen Zusatznutzen <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Veränderung der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke</i> ▪ <i>Veränderung der Anzahl der geschwollenen Gelenke</i> ▪ <i>Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PAP (VAS) ≥ 10 mm</i> ▪ <i>Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PAP (VAS) ≥ 20 mm</i> ▪ <i>Anteil Patienten mit einer Verbesserung des HAQ DI $\geq 0,22$</i> ▪ <i>Veränderung der Dauer der Morgensteifigkeit (min)</i> ▪ <i>Anteil Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS ≥ 10 mm</i> ○ <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Anteil Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 v2 akut PCS ≥ 5</i>
	<p><u>Negative Effekte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis für ein höheres Schadenspotenzial mit dem Ausmaß gering <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>SUE</i>
Gesamtaussage zum Zusatznutzen	<i>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</i>
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Anwendungsgebiet B

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

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

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

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

Olumiant® ist angezeigt zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant® kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX eingesetzt werden.

Im Rahmen dieses Nutzendossiers wurde das oben genannte Anwendungsgebiet in zwei separate Anwendungsgebiete unterteilt:

Anwendungsgebiet A

Anwendungsgebiet A umfasst Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren **cDMARDs** (inklusive MTX) ansprechen.

Weiterhin wurde das Anwendungsgebiet A vom G-BA in drei Subpopulationen aufgeteilt:

Subpopulation A1

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

¹ Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:

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

Subpopulation A2

Patienten mit **ungünstigen Prognosefaktoren**¹, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** cDMARD (inklusive MTX) ansprachen.

Subpopulation A3

Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **mehreren** cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen.

Anwendungsgebiet B

Anwendungsgebiet B umfasst Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren **bDMARDs** ansprachen.

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

Die RA stellt die chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung mit der höchsten Prävalenz dar. Trotz einer Vielzahl an Therapiemöglichkeiten gibt es aktuell immer noch einen hohen Bedarf an weiteren Therapieoptionen.

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

¹ Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Aus den genannten Gründen durchlaufen viele Patienten eine Therapie mit Medikamenten unterschiedlicher Wirkmechanismen. Eine unzureichende Behandlung und die damit verbundenen irreversiblen Gelenkschäden, die klinische Symptomatik und auftretende Komorbidität können zu einer verschlechterten Lebensqualität, Behinderungen, Arbeitslosigkeit und erhöhter Sterblichkeit führen. Selbst bei Patienten, die eine scheinbar ausreichende Kontrolle der Anzeichen und Symptome der RA durch eine Therapie mit cDMARDs und/oder Biologika erreichen, kann die Erkrankung voranschreiten. Ungefähr 80% aller mit RA diagnostizierten Patienten berichten von einer Einschränkung, 35% von einer Erwerbsunfähigkeit und alle tragen das Risiko einer Verringerung der Lebenserwartung.

Dementsprechend besteht ein erheblicher Bedarf für weitere Therapieoptionen der RA. Mit Baricitinib steht Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren konventionellen und/oder biologischen DMARDs ansprechen, ein orales Medikament mit einmal täglicher Gabe mit einem neuen Wirkmechanismus zur Verfügung.

Durch die selektive Inhibition der JAK1/JAK2-Signale können zielgerichtet eine Vielzahl unterschiedlicher, mit der RA assoziierter, Zytokin-Signalwege beeinflusst werden. Dies führt zu einer signifikanten Reduktion der gesteigerten Aktivität und Proliferation von Schlüsselzellen des Immunsystems und damit des Entzündungsprozesses, der der RA zu Grunde liegt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib wurde in einem robusten und umfassenden klinischen Programm auf allen Ebenen des Behandlungspfads evaluiert. Das Studienprogramm umfasste vier Phase-III-Studien über verschiedene Patientenpopulationen hinweg sowie eine Verlängerungsstudie. Baricitinib 4 mg zeigte über das gesamte Studienprogramm und gegenüber den beiden aktiven Vergleichssubstanzen MTX und Adalimumab konsistent signifikante Verbesserungen für eine große Zahl relevanter Endpunkte. Baricitinib ist das erste orale RA-Medikament, welches in Kombination mit MTX Überlegenheit gegenüber Adalimumab, einem der führenden Therapiestandards der Biologikatherapie, zeigen konnte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der direkten Vergleichsstudie RA-BEAM (I4V-MC-JADV) mit Patienten, die inadäquat auf MTX angesprochen haben, zeigte die Behandlung mit Baricitinib 4 mg einmal täglich gegenüber Adalimumab, beides verabreicht in Kombination mit MTX, bei vielen relevanten Wirksamkeitsendpunkten, einschließlich Anzeichen und Symptomen, Schmerzen, Krankheitsaktivität, körperliche Funktionsfähigkeit und durch Patienten berichteten Endpunkten (*Patient Reported Outcomes*, PROs) eine statistisch signifikante Verbesserung. Zusätzlich gab es einen klaren Nachweis, dass Baricitinib 4 mg die Progression der Gelenkschäden inhibiert.

In der Placebo-kontrollierten Studie RA-BEACON (I4V-MC-JADW) mit Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf bDMARDs, einschließlich mindestens eines TNF- α -Inhibitors, war Baricitinib hinsichtlich mehrerer Endpunkte, einschließlich der Remission und niedrigen Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP, SDAI und CDAI) sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit (HAQ-DI), in Woche 12 und 24 überlegen. In dieser Studie hatten 27% der Patienten ≥ 3 bDMARDs erhalten (einschließlich ≥ 1 TNF- α -Inhibitor(en) und anderer Biologika), was eine gegenüber Biologika-Therapie refraktäre RA-Patientenpopulation repräsentiert. Die signifikanten Verbesserungen, die in RA-BEACON beobachtet wurden, demonstrieren die Wirksamkeit von Baricitinib in einer Behandlungs-refraktären Patientenpopulation mit begrenzten Behandlungsoptionen.

Eine anhaltende Wirksamkeit ist bei chronischen Erkrankungen wichtig. Im Rahmen der Langzeit-Erweiterungsstudie RA-BEYOND (I4V-MC-JADY) demonstrierte Baricitinib, dass die Wirksamkeit bei vielen Parametern über weitere 48 Wochen Behandlung aufrechterhalten wurde. Zum Beispiel behielt die überwiegende Mehrheit (85%) der Patienten mit Baricitinib 4 mg Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei. Die erreichte Verbesserung der Krankheitsaktivität wurde zu einem ähnlich hohen Niveau beibehalten.

Im Hinblick auf das mit Baricitinib durchgeführte Studienprogramm unterstützt das Sicherheitsprofil ein günstiges Nutzen-/Risiko-Profil, ähnlich dem von Biologika. Baricitinib wurde grundsätzlich gut vertragen und wies niedrige Diskontinuitätsraten auf. Als ein oral verabreichtes *Small-Molecule*-Präparat birgt Baricitinib nicht die Risiken, die mit injizierten proteinbiologischen DMARDs verbunden sind, einschließlich Reaktionen an der Injektionsstelle, Infusions-Reaktionen, Immunogenität und mögliche, mit der langen Halbwertszeit verbundene Risiken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	A1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprachen.	11.722 – 29.984
	A2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren^b , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprachen.	42.666 – 90.650
	A3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen.	16.306 – 36.977
B		Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen.	16.599 – 26.860

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:

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

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	A1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	kein ZN	nicht zutreffend
	A2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren^b , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen ungünstigen Prognosefaktoren^b vorliegen, und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	geringer ZN	42.666 – 90.650
	A3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprechen.	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	geringer ZN	16.306 – 36.977
B	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen.	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	kein ZN	nicht zutreffend	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:

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

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten ^c pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten ^c GKV insgesamt in Euro ^d
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprachen.	Baricitinib: 17.756,74 Baricitinib in Kombination mit MTX: 17.822,40 – 17.904,54	Baricitinib: 208.144.476,38 – 532.418.015,67 Baricitinib in Kombination mit MTX: 208.914.142,90 – 536.849.730,83
A2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprachen.	Baricitinib: 17.756,74 Baricitinib in Kombination mit MTX: 17.822,40 – 17.904,54	Baricitinib: 757.608.960,00 – 1.609.648.249,75 Baricitinib in Kombination mit MTX: 760.410.409,56 – 1.623.046.561,48
A3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen.	Baricitinib: 17.756,74 Baricitinib in Kombination mit MTX: 17.822,40 – 17.904,54	Baricitinib: 289.541.360,84 – 656.590.880,65 Baricitinib in Kombination mit MTX: 290.612.012,80 – 662.056.179,86
B	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen.	Baricitinib: 17.756,74 Baricitinib in Kombination mit MTX: 17.822,40 – 17.904,54	Baricitinib: 294.744.084,92 – 476.945.967,88 Baricitinib in Kombination mit MTX: 295.833.975,26 – 480.915.947,51

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten ^c pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten ^c GKV insgesamt in Euro ^d
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid Antigene) • Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozyten-sedimentationsrate) • Frühes Auftreten von Gelenkerosionen. <p>c: Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde mit nicht-gerundeten Arzneimittelkosten gerechnet</p> <p>d: Da der zu erwartende Versorgungsanteil für Baricitinib innerhalb der Zielpopulation auf 11% nach fünf Jahren geschätzt wird, ist davon auszugehen, dass die berechneten Kosten um ein Vielfaches überschätzt sind (siehe Angaben zu Versorgungsanteilen, Modul 3A und Modul 3B, Abschnitt 3.3.6).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Baricitinib: 1.550.038.882,14 – 3.275.603.113,95
Baricitinib in Kombination mit MTX: 1.555.770.540,52 – 3.302.868.419,68
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A1 ^c	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	nicht zutreffend ^c	nicht zutreffend ^c
A2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen ungünstigen Prognosefaktoren^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	Baricitinib: 17.756,74 Baricitinib in Kombination mit MTX: 17.822,40 – 17.904,54	Baricitinib: 757.608.960,00 – 1.609.648.249,75 Baricitinib in Kombination mit MTX: 760.410.409,56 – 1.623.046.561,48
A3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprechen.	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	Baricitinib: 17.756,74 Baricitinib in Kombination mit MTX: 17.822,40 – 17.904,54	Baricitinib: 289.541.360,84 – 656.590.880,65 Baricitinib in Kombination mit MTX: 290.612.012,80 – 662.056.179,86

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen.	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	nicht zutreffend ^c	nicht zutreffend ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:

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

c: Für diese Patientengruppe wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Baricitinib: 1.047.150.320,84 – 2.266.239.130,40
Baricitinib in Kombination mit MTX: 1.051.022.422,36 – 2.285.102.741,34
a: Die Jahrestherapiekosten beruhen auf der Summe der Jahrestherapiekosten der Subpopulationen A2 und A3. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten^c für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patienten- gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	MTX (Tablette)	Subpopulation A1 Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	94,51 – 176,65	1.107.846,22 – 5.296.753,56
		MTX (Fertigspritze)		452,10 – 1.189,98	5.299.477,13 – 35.680.260,37
		Leflunomid		911,27 – 1.456,58	10.681.947,97 – 43.674.199,66
		Leflunomid in Kombination mit MTX		998,23 – 1.625,69	11.701.293,09 – 48.744.574,02
		Sulfasalazin		357,30 – 529,68	4.188.325,30 – 15.881.985,09
		Parenterales Gold		937,43 – 1.362,05	10.988.593,53 – 40.839.707,20
		Chloroquinphosphat		155,78	1.826.059,02 – 4.670.922,51
		Hydroxychloroquinsulfat		164,61 – 273,35	1.929.599,45 – 8.196.036,45
		Ciclosporin		3.112,80 – 5.177,69	36.488.298,26 – 155.247.885,28
		Ciclosporin in Kombination mit MTX		2.825,44 – 5.340,79	33.119.846,75 – 160.138.355,64
		Azathioprin		185,78 – 544,57	2.177.701,44 – 16.328.506,82
Triple-Kombination MTX, Hydroxychloroquinsulfat und Sulfasalazin	602,28 – 965,53	7.059.904,67 – 28.950.501,49			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patienten- gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren^b , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen ungünstigen Prognosefaktoren^b vorliegen die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	21.567,09	920.181.461,94 – 1.955.056.708,50
		Adalimumab in Kombination mit MTX		21.656,10 – 21.738,24	923.979.162,60 – 1.970.571.697,73
		Etanercept		21.567,09	920.181.461,94 – 1.955.056.708,50
		Etanercept in Kombination mit MTX		21.656,10 – 21.738,24	923.979.162,60 – 1.970.571.697,73
		Certolizumab-Pegol		19.030,14	811.939.953,24 – 1.725.082.191,00
		Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX		19.119,15 – 19.201,29	815.737.653,90 – 1.740.597.180,23
		Tocilizumab		21.567,09	920.181.461,94 – 1.955.056.708,50
		Tocilizumab in Kombination mit MTX		21.656,10 – 21.738,24	923.979.162,60 - 1.970.571.697,73
		Golimumab in Kombination mit MTX		20.304,12 – 20.386,26	866.295.583,92 – 1.848.014.710,73
		Abatacept in Kombination mit MTX		18.318,65 – 18.400,80	781.583.663,12 – 1.668.032.157,40

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patienten- gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprechen.	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	21.567,09	351.672.969,54 – 797.486.286,93
		Adalimumab in Kombination mit MTX		21.656,10 – 21.738,24	353.124.366,60 – 803.814.999,09
		Etanercept		21.567,09	351.672.969,54 – 797.486.286,93
		Etanercept in Kombination mit MTX		21.656,10 – 21.738,24	353.124.366,60 – 803.814.999,09
		Certolizumab-Pegol		19.030,14	310.305.462,84 – 703.677.486,78
		Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX		19.119,15 – 19.201,29	311.756.859,90 – 710.006.198,94
		Tocilizumab		21.567,09	351.672.969,54 – 797.486.286,93
		Tocilizumab in Kombination mit MTX		21.656,10 – 21.738,24	353.124.366,60 – 803.814.999,09
		Golimumab in Kombination mit MTX		20.304,12 – 20.386,26	331.078.980,72 – 753.822.834,63
		Abatacept in Kombination mit MTX		18.318,65 – 18.400,80	298.703.961,25 – 680.406.233,69

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patienten- gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen.	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.	21.567,09	357.992.126,91 – 579.292.037,40
		Adalimumab in Kombination mit MTX		21.656,10 – 21.738,24	359.469.603,90 – 583.889.198,03
		Etanercept		21.567,09	357.992.126,91 – 579.292.037,40
		Etanercept in Kombination mit MTX		21.656,10 – 21.738,24	359.469.603,90 – 583.889.198,03
		Certolizumab-Pegol		19.030,14	315.881.293,86 – 511.149.560,40
		Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX		19.119,15 – 19.201,29	317.358.770,85 – 515.746.721,03
		Tocilizumab		21.567,09	357.992.126,91 – 579.292.037,40
		Tocilizumab in Kombination mit MTX		21.656,10 – 21.738,24	359.469.603,90 – 583.889.198,03
		Golimumab in Kombination mit MTX		20.304,12 - 20.386,26	337.028.087,88 – 547.575.015,23
		Abatacept in Kombination mit MTX		18.318,65 – 18.400,80	304.071.326,68 – 494.245.380,56
		Rituximab ^d in Kombination mit MTX		15.899,71 – 15.981,85	263.919.286,29 – 429.272.562,63

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patienten- gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid Antigene) • Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate) • Frühes Auftreten von Gelenkerosionen. <p>c: Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde mit nicht-gerundeten Arzneimittelkosten gerechnet.</p> <p>d: Rituximab ist nur für Patienten mit schwerer RA indiziert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle Anwendungsgebiete gleichermaßen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Baricitinib sind in der Fachinformation, Gebrauchsinformation sowie im *EU-Risk-Management-Plan* (EU-RMP) dargelegt.

Generell sollte Baricitinib durch einen in der Diagnose und Behandlung der RA erfahrenen Arzt begonnen werden.

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

Bei folgenden Patientenpopulationen beträgt die empfohlene Dosis Baricitinib 2 mg:

- Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min
- Patienten, die gleichzeitig *Organic Anion Transporter* (OAT) 3-Inhibitoren mit starkem Hemmpotenzial anwenden
- Patienten ≥ 75 Jahre.

Bei folgenden Patientenpopulationen sollte eine Therapie mit Olumiant[®] nicht initiiert werden:

- Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (*Absolute Lymphocyte Count*, ALC) von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) von weniger als 1×10^9 Zellen/l oder einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl. Die Behandlung kann eingeleitet werden, sobald sich die Werte über diese Grenzwerte hinaus verbessert haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
- Kinder und Jugendliche (0 bis 18 Jahre).

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind bzgl. folgender Situationen zu beachten:

- Infektionen (insbesondere Tuberkulose (TB): Patienten sollten vor Therapie mit Olumiant auf TB getestet werden; Olumiant sollte nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden; bei Patienten mit zuvor unbehandelter latenter TB ist vor Einleitung der Olumiant-Behandlung eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen.)
- Hämatologische Anomalien
- Virusreaktivierung
- Impfungen
- Lipide
- Erhöhungen der Lebertransaminasen
- Maligne Erkrankungen
- Laborkontrollen (Lipidparameter, ANC, ALC, Hämoglobin, Lebertransaminasen)
- Immunsuppression.

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

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit einer Baricitinib-Behandlung waren erhöhtes Lipoprotein niedriger Dichte *Low Density Lipoprotein* (LDL)-Cholesterin, Infektionen der oberen Atemwege und Übelkeit.

Baricitinib gehört zu den Medikamenten, die einer zusätzlichen Überwachung überliegen. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Bei der Erstellung des Nutzendossiers lag der *European Public Assessment Reports* (EPAR) zu Baricitinib noch nicht vor. Die folgenden Informationen entstammen den Anhängen der Produktinformation von Baricitinib.

Folgende Verpflichtungen bestehen nach der Zulassung:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte
- Inverkehrbringen von Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe
- Inverkehrbringen von Patientenpässen.