

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Baricitinib (Olumiant®)*

Lilly Deutschland GmbH

### **Modul 3 A**

*Juvenile idiopathische Arthritis*

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

Stand: 13.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	46
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	60
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	70
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	70
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	77
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	83
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	86
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	103
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	107
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	108
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	109
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	111
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	111
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	115
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	115
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	118
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	129
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	129
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	129
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	130
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	133

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht über die von der Indikation umfassten JIA-Subtypen mit den jeweils zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	11
Tabelle 3-2: Übersicht über die ILAR-Kriterien.....	23
Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten krankheitsbezogenen Charakteristika .....	25
Tabelle 3-4: Beurteilung der Krankheitsaktivität einschließlich des Therapieansprechens und von Krankheitsschüben anhand der Core-Set-Parameter des Ped-ACR.....	30
Tabelle 3-5: Indikationswortlaut der verfügbaren Behandlungsoptionen.....	31
Tabelle 3-6: Ergebnisse der JAHV Studie – Wirksamkeitsendpunkte zur Krankheitsaktivität .....	40
Tabelle 3-7: Ergebnisse der JAHV Studie – Subgruppenanalyse des primären Endpunkts „Zeit bis zum Krankheitsschub“ sowie des PedACR-Ansprechens nach JIA-Subtyp.....	41
Tabelle 3-8: Ergebnisse der JAHV Studie – Weitere Wirksamkeitsendpunkte.....	43
Tabelle 3-9: Ergebnisse der JAHV Studie – Sicherheit .....	44
Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter polyartikulär verlaufender JIA in Deutschland.....	47
Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter EAA in Deutschland.....	48
Tabelle 3-12: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter jPsA in Deutschland .....	49
Tabelle 3-13: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter polyartikulär verlaufender JIA in Deutschland.....	50
Tabelle 3-14: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter EAA in Deutschland.....	50
Tabelle 3-15: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter jPsA in Deutschland .....	51
Tabelle 3-16: Prognose der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung der JIA nach Subtypen bei Kindern und Jugendlichen von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren .....	52
Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	54
Tabelle 3-18: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA in der GKV-Zielpopulation .....	55
Tabelle 3-19: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit EAA in der GKV-Zielpopulation.....	57
Tabelle 3-20: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit jPsA in der GKV-Zielpopulation .....	58

Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	59
Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	75
Tabelle 3-24: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	78
Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	87
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	96
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	97
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	103
Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC .....	119
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	130

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der physiologischen Unterschiede zwischen einem normalen und einem von JIA betroffenen Gelenk .....	21
Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus der klinischen Praxis in Deutschland .....	35
Abbildung 3-3: Darstellung des Studiendesigns der JAHV Studie.....	38

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALC	Absolute lymphocyte count (absolute Lymphozytenzahl)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANA (+)	Antinukleärer Antikörper (-positiv)
ANC	Absolute neutrophil count (absolute Neutrophilenzahl)
Anti-CPP (+)	Anti-cyclic citrullinated peptide (Antikörper gegenüber zyklischem citrulliniertem Peptid) (-positiv)
Anti-MCV	Antikörper gegenüber mutiertem citrulliniertem Vimentin
AST	Aspartat-Aminotransferase
AtD	Atopische Dermatitis
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCG	Bacille-Calmette-Guérin
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
bDMARD	Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
cDMARD	Conventional Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (herkömmlich synthetischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff)
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CHQ-PF50	Child Health Questionnaire-Parent Form 50
CPK	Kreatin-Phosphokinase
CrP	C-reaktives Protein
DBW	Doppelblindes Withdrawal
DHPC	Dear Healthcare Professional Communication
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff)
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
EAIR	Expositions-adjustierte Inzidenzrate
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EU	Europäische Union
Fc	Fragment crystallizable
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glucocorticoid (Glukokortikoid)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HBV-DNA	Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	International Unit
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JAK	Januskinase
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
jPsA	Juvenile Psoriasis-Arthritis
JSpADA	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LE	Lungenembolie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LOCF	Last observation carried forward
LSM	Least squares mean (Mittelwert der kleinsten Quadrate)
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis)
MATE	Multidrug and Toxic Extrusion-Protein
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MHC	Major histocompatibility complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MIF	Makrophagenmigrations-inhibierender Faktor
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian target of rapamycin
MTX	Methotrexat
N/A	Not applicable (nicht zutreffend)
NRS	Numeric rating scale (numerische Bewertungsskala)
NSAR	Nicht-steroidales Antirheumatikum
OAT	Organischer Anionen-Transporter
OLLI	Open-Label Lead-In
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
Ped-ACR	Pediatric American College of Rheumatology
Pgp	P-Glykoprotein
pJIA	Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organisation
PsA	Psoriasis-Arthritis
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rheumatoide Arthritis
RF (+, -)	Rheumafaktor (-positiv bzw. -negativ)
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	Subkutan
SE	Standard error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
sJIA	Systemische juvenile idiopathische Arthritis
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
STAT	Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
sVEGF-R	Soluble vascular endothelial growth factor receptor (löslicher vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
TB	Tuberkulose
TGF	Transforming growth factor (transformierender Wachstumsfaktor)
Th-Zelle	T-Helfer-Zelle
TNF	Tumornekrosefaktor
Treg-Zelle	Regulatorische T-Zelle
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VTE	Venöses thromboembolisches Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das vorliegende Modul 3A bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Baricitinib zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren, die zuvor unzureichend auf eine oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische krankheitsmodifizierende anti-rheumatische Therapie(n) (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Umfasst sind hierbei die folgenden Subtypen der JIA (siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.1): polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär), Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) sowie juvenile Psoriasis-Arthritis (jPsA). Für diese Indikationserweiterung erteilte die Europäische Kommission am 15.09.2023 die entsprechende Zulassung [1].

Tabelle 3-1 zeigt die für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib in der hier relevanten Zielpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) in insgesamt vier Teilanwendungsgebieten, welche vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ausgehend von obiger Zielpopulation gebildet wurden [2-4].

Tabelle 3-1: Übersicht über die von der Indikation umfassten JIA-Subtypen mit den jeweils zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien

Vom G-BA festgelegte Teilanwendungsgebiete für die Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA <sup>a</sup>
<p><b>Zugelassene Indikation:</b>            Baricitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär)</li> <li>- Enthesitis-assoziierte Arthritis, und</li> <li>- Juvenile Psoriasis-Arthritis.</li> </ul> <p>Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.</p>	
<p><b>polyartikulär verlaufende <sup>b</sup> JIA – Biologika-naiv</b>            Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen <sup>c</sup> DMARDs (einschließlich MTX) angesprochen haben.</p>	<p>ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder -Ungeeignetheit</p>

<b>Vom G-BA festgelegte Teilanwendungsgebiete für die Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA <sup>a</sup></b>
<p><b>polyartikulär verlaufende <sup>b</sup> JIA – Biologika-erfahren</b></p> <p>Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritid und erweiterte Oligoarthritid), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen haben.</p>	<p>ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder -Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie</p>
<p><b>EAA</b></p> <p>Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die unzureichend auf eine herkömmlich synthetische <sup>c</sup> oder biologische Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p>	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup></p>
<p><b>jPsA</b></p> <p>Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine herkömmlich synthetische <sup>c</sup> oder biologische Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p>	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>e</sup></p>
<p>bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff;  DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis;  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht-steroidales Antirheumatikum; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; RF (+, -): Rheumafaktor(-positiv bzw. -negativ).</p> <p>a: Es wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und/oder Glukokortikoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Hiervon unbenommen sollte im Rahmen einer Schubtherapie der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und/oder intraartikulär) grundsätzlich möglich sein [2-4].</p> <p>b: Die polyartikulär verlaufende JIA umfasst die beiden JIA-Subtypen pJIA und erweiterte oligoartikuläre JIA.</p> <p>c: In der Niederschrift des G-BA wird anstelle von herkömmlich synthetischen DMARDs von klassischen DMARDs gesprochen [2]. Dies wurde hier entsprechend an den Wortlaut der Indikation von Baricitinib angepasst [1].</p> <p>d: In Ermangelung von Arzneimitteln, die ab einem Alter von 2 Jahren zur Therapie der EAA zugelassen sind, sieht der G-BA die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept als geeignete Komparatoren an [3].</p> <p>e: Gemäß G-BA kann der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator angesehen werden [4].</p>	

Der G-BA hat insgesamt vier Teilanwendungsgebiete festgelegt: Bei der polyartikulär verlaufenden JIA<sup>1</sup> erfolgt eine Unterteilung in Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs (einschließlich Methotrexat [MTX]) angesprochen haben, sowie Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einer oder mehreren biologischen krankheitsmodifizierenden anti-rheumatischen Therapie(n) (biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, bDMARD) angesprochen haben. Entsprechend der bereits erhaltenen Vortherapien wurde als zVT entweder der Wechsel von einem herkömmlich synthetischen krankheitsmodifizierenden anti-rheumatischen Wirkstoff (conventional Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, cDMARD) auf ein bDMARD oder ein Wechsel der bDMARD-Therapie festgelegt [2]. Für die EAA und jPsA erfolgt keine weitere Unterteilung; die zVT für beide lautet jeweils „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“, wobei der G-BA hier als geeignete Komparatoren für klinische Studien Adalimumab und Etanercept bzw. Etanercept festgelegt hat [3; 4].

Insgesamt wird den Festlegungen des G-BA bezüglich der zVT für die einzelnen Teilanwendungsgebiete gefolgt.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Lilly beantragte mit Schreiben vom 15. Juli 2022 eine Beratung beim G-BA gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), u.a. mit der Frage nach der zVT (siehe Beratungsanforderungen 2022-B-171, 2022-B-188 und 2022-B-189). Das von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch fand am 04. Oktober 2022 statt [2-4]. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs bezüglich der zVT ist in Tabelle 3-1 dargestellt. Insgesamt wird den Festlegungen des G-BA bezüglich der zVT für die einzelnen Teilanwendungsgebiete gefolgt.

Nachfolgend werden die jeweiligen zVT-Herleitungen für die einzelnen Teilanwendungsgebiete näher beschrieben. Es wird unabhängig vom Teilanwendungsgebiet vorausgesetzt, dass die Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und/oder Glukokortikoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Hiervon unbenommen sollte im Rahmen einer Schubtherapie der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und/oder intraartikulär) grundsätzlich möglich sein. Aus der

---

<sup>1</sup> Die polyartikulär verlaufende JIA umfasst die beiden JIA-Subtypen pJIA und erweiterte oligoartikuläre JIA. Im weiteren Verlauf dieses Moduls wird die Abkürzung pJIA nur dann verwendet, wenn sich die Angaben ausschließlich auf diesen JIA-Subtyp beziehen. Ansonsten wird von der polyartikulär verlaufenden JIA gesprochen, wenn sowohl die pJIA als auch die erweiterte oligoartikuläre JIA von den jeweiligen Angaben umfasst sind.

Definition der zVT geht außerdem hervor, dass cDMARDs, für vom Anwendungsgebiet von Baricitinib umfasste Patienten, keine relevante alleinige Therapieoption darstellen. Für alle bewertungsrelevanten JIA-Subtypen sieht der G-BA primär bDMARDs als zVT an; das cDMARD MTX kommt im Fall der polyartikulär verlaufenden JIA lediglich als Kombinationspartner mit einem bDMARD in Frage [2-4].

### **Polyartikulär verlaufende juvenile idiopathische Arthritis**

Für die Ableitung der zVT zieht der G-BA den Zulassungsstatus der einzelnen Wirkstoffe, die deutsche S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“ aus dem Jahr 2019 sowie die Nutzenbewertung für Tofacitinib heran. Er leitet hieraus folgende Therapie als zweckmäßig ab: Einsatz eines (ersten) bDMARD (darunter Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder -Ungeeignetheit. Die genannten Optionen würden hierbei gleichermaßen zweckmäßige Optionen darstellen. Für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen (Patientenpopulation b), sieht der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie einen Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder -Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie. Die genannten Optionen wären jeweils als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien anzusehen. In beiden Patientenpopulationen könne der Zusatznutzen jeweils gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel könne dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen [2]. Aufgrund der vorliegenden Evidenz (Zulassungsstatus der cDMARDs bzw. bDMARDs bezüglich Alter und/oder JIA-Subtyp sowie den Empfehlungen der S2k-Leitlinie) sieht der G-BA keine Notwendigkeit einer weiteren Unterteilung der polyartikulär verlaufenden JIA in weitere Patientengruppen [2].

### **Enthesitis-assoziierte Arthritis**

In der hier relevanten Therapiesituation (d.h., nach Versagen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer cDMARD- oder bDMARD-Therapie) und Patientenpopulation (Kinder ab einem Alter von 2 Jahren) seien gemäß G-BA keine zugelassenen Therapien verfügbar. Die bDMARDs Adalimumab und Etanercept seien erst ab einem Alter von 6 Jahren (Adalimumab) bzw. 12 Jahren (Etanercept) zugelassen. Ferner konnten gemäß G-BA für die Behandlung der EAA keine Leitlinien identifiziert werden. Die bereits erwähnte S2k-Leitlinie zur JIA berücksichtige zwar teilweise auch die EAA, jedoch bezögen sich die Angaben überwiegend auf Evidenz zur polyartikulär verlaufenden JIA [3; 5]. Bei unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber cDMARDs wie im Anwendungsgebiet von Baricitinib vorgesehen empfehle die S2k-Leitlinie den Einsatz von Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -Inhibitoren. Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet seien die beiden für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren bzw. 12 Jahren aus dieser Klasse zugelassenen Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept relevant. Inwiefern hier ergänzend noch MTX als Kombinationspartner für

Adalimumab und Etanercept nach Versagen auf cDMARDs in Frage käme, sei derzeit aufgrund der vorliegenden Evidenz nicht beurteilbar [3].

Zusammengefasst stellt der G-BA fest, dass in Ermangelung von Arzneimitteln, die ab einem Alter von 2 Jahren zur Therapie der EAA zugelassen seien, die zVT eine Therapie nach Maßgabe des Arztes darstelle. Im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes seien im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten ab 2 Jahren mit EAA, die unzureichend auf eine vorangegangene cDMARD- oder bDMARD-Therapie angesprochen haben, die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept als geeignete Komparatoren anzusehen [3].

### **Juvenile Psoriasis-Arthritis**

In der hier relevanten Therapiesituation (d.h., nach Versagen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer cDMARD- oder bDMARD-Therapie) und Patientenpopulation (Kinder ab einem Alter von 2 Jahren) sei gemäß G-BA als zugelassene Therapie nur Tofacitinib verfügbar. Das bDMARD Etanercept sei erst ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen. Außerdem konnte gemäß G-BA für die Behandlung der jPsA keine Leitlinie identifiziert werden. Die bereits erwähnte S2k-Leitlinie zur JIA berücksichtige zwar teilweise auch die jPsA, jedoch bezögen sich die Angaben überwiegend auf Evidenz zur polyartikulär verlaufenden JIA [4; 5]. Bei unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber cDMARDs, wie im Anwendungsgebiet von Baricitinib vorgesehen, empfehle die S2k-Leitlinie den Einsatz von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren. Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet sei aus dieser Substanzklasse lediglich Etanercept zugelassen und dies auch nur ab einem Alter von 12 Jahren. Es könne derzeit nicht beurteilt werden, welchen Stellenwert MTX als Kombinationspartner für Etanercept nach Versagen auf cDMARDs habe [4].

Bisher habe der Januskinase (JAK)-Inhibitor Tofacitinib noch keinen Eingang in die S2k-Leitlinie gefunden und im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA aufgrund der Einstufung des Zusatznutzens als „nicht belegt“ und dem unklaren Stellenwert in der klinischen Praxis Tofacitinib explizit nicht als Bestandteil der zVT eingeschlossen.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz kommt der G-BA zu dem Schluss, dass eine Therapie nach Maßgabe des Arztes die zVT darstelle. Im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes sei im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten ab 2 Jahren mit jPsA, die unzureichend auf eine vorangegangene cDMARD- oder bDMARD-Therapie angesprochen haben, der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator anzusehen [4].

### **Relevanz von Secukinumab für die Enthesitis-assoziierte Arthritis und die juvenile Psoriasis-Arthritis**

In Ergänzung zu den oben zusammengefassten Aussagen zur zVT basierend auf den jeweiligen G-BA Beratungen führt Lilly bezüglich der Relevanz von Secukinumab aus: Secukinumab ist seit dem 20. Juni 2022 (d.h. nach Durchführung der Evidenzrecherche im Rahmen der G-BA Beratung) für die Behandlung der EAA und jPsA bei Patienten ab 6 Jahren zugelassen und ist der Vollständigkeit halber ebenfalls aufzuführen. Da Secukinumab noch nicht in der S2k-Leitlinie reflektiert ist, ist der therapeutische Stellenwert in der Behandlung der EAA derzeit unklar. Aufgrund der Einstufung des Zusatznutzens als „nicht belegt“ durch den G-BA

im Rahmen der Nutzenbewertung ist analog zur Einstufung des G-BA von Tofacitinib im Rahmen der Beratung zur jPsA davon auszugehen, dass Secukinumab derzeit auch nicht als zVT für Baricitinib in Frage kommt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die verwendeten Informationen wurden der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs entnommen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. Lilly Deutschland GmbH 2023. Fachinformation - Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-171 - pJIA.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-188 - EAA.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-189 - JPsA.
5. Oommen, P. T. S., C. 2019. S2k-Leitlinie "Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis" (3. Auflage, 2019).

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### Einleitung

Bei der JIA handelt es sich mit einer Prävalenz von 0,1 bis 0,2% um die häufigste rheumatologische Erkrankung des Kindesalters [1; 2]. In Deutschland erhalten etwa sieben von 100 000 Kindern jedes Jahr eine entsprechende Diagnose [3]. Sie umfasst alle Formen der chronischen pädiatrischen Arthritis [1]. Definitionsgemäß besteht eine JIA bei Vorliegen einer Arthritis unbekannter Ätiologie, die vor dem Alter von 16 Jahren auftritt und eine Erkrankungsdauer von mindestens sechs Wochen aufweist [4; 5]. Von der JIA sind nicht nur die Gelenke betroffen, sondern ebenfalls extra-artikuläre Strukturen einschließlich der Augen, der Haut und der inneren Organe, was zu Entwicklungsstörungen, Funktionseinschränkungen bzw. Behinderungen und schließlich einer Verkürzung der Lebenserwartung führen kann [1]. Die JIA schlägt sich auch in der Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten und ihrem psychosozialen Wohlbefinden nieder.

Derzeit mangelt es an effektiven, oral verfügbaren, systemischen Therapieoptionen, welche eingesetzt werden können, wenn die Patienten auf die aktuell verfügbaren systemischen Therapien versagt oder diese nicht vertragen haben. Diese Versorgungslücke kann Baricitinib füllen, da hiermit vorbehandelten Patienten eine neue Therapieoption mit relevanten Vorteilen zur Verfügung steht: Neben einer effektiven Krankheitskontrolle und einem vorteilhaften Sicherheitsprofil sind im Vergleich zu den Biologika keine regelmäßigen Injektionen/Infusionen notwendig.

Basierend auf der Anzahl der betroffenen Gelenke, dem Vorliegen systemischer Symptome sowie der Nachweisbarkeit des Rheumafaktors (RF) kann die JIA gemäß den Kriterien der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) in verschiedene Subtypen unterteilt werden: oligoartikuläre (persistierend oder erweitert) JIA, polyartikuläre JIA (pJIA; weiter charakterisierbar basierend auf der An- bzw. Abwesenheit von Rheumafaktor in RF+ oder RF-), systemische JIA (sJIA), jPsA, EAA sowie undifferenzierte Arthritis [1]. Diese Klassifizierung wird auch von der entsprechenden deutschen S2k-Leitlinie verwendet [2]. Nachfolgend wird im vorliegenden Modul 3A auf die sJIA nicht weiter eingegangen, da diese nicht vom Anwendungsgebiet von Baricitinib umfasst ist. Eine entsprechende Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib bei Patienten mit sJIA läuft

derzeit (Studie JAHU; NCT04088396). Eine weitere derzeit laufende Phase-3-Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei Patienten mit JIA-bedingter Uveitis, die häufigste extra-artikuläre Manifestation der JIA (Studie JAHW; NCT04088409). Bezüglich der oligoartikulären JIA ist nur die erweiterte Form Bestandteil des Anwendungsgebiets von Baricitinib. Da jedoch viele Angaben gleichermaßen für die persistierende wie auch für die erweiterte oligoartikuläre JIA zutreffen, wird im weiteren Verlauf von der oligoartikulären JIA gesprochen. Falls eine Differenzierung möglich ist, wird explizit auf die erweiterte oligoartikuläre Arthritis hingewiesen.

### **Ätiologie und Pathophysiologie**

Aufgrund der Heterogenität der verschiedenen JIA-Subtypen ist die Aufklärung der zugrundeliegenden Ursachen und Mechanismen der Pathogenese sowie der auslösenden Faktoren schwierig [1; 6]. Es handelt sich um eine multifaktorielle Pathogenese, die sich zwischen den einzelnen JIA-Subtypen unterscheidet. Neben einer genetischen Suszeptibilität spielen auch verschiedene Umweltfaktoren eine Rolle. Eine große Relevanz in der Pathogenese haben immunologische Entzündungsprozesse. Viele der an diesen Prozessen beteiligten Zytokine übertragen die Signale mittels des JAK-STAT-(Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) Signalwegs; hier sind insbesondere die Interleukine (IL) herauszustellen [7; 8].

### **Immunologische Veränderungen**

Die pathophysiologische Kaskade der JIA beginnt mit der abnormalen Aktivierung von T-Zellen, B-Zellen, natürlichen Killerzellen, dendritischen Zellen, Makrophagen und Neutrophilen sowie der Ausschüttung pro-inflammatorischer Mediatoren, welche zur Zerstörung des Gelenks und dem Auftreten systemischer Komplikationen führen [1].

Die **oligoartikuläre JIA** sowie die **pJIA** sind durch autoreaktive Antigen-spezifische T-Zellen und hohe Konzentrationen an Autoantikörpern charakterisiert; typischerweise liegt eine starke Assoziation mit Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex, MHC) Klasse II Allelen vor. Den MHC Klasse II Allelen scheint eine Schlüsselrolle in Bezug auf T-Helfer (Th)-Zellen zuzukommen [9]. Der Entzündungsprozess wird als Folge eines gestörten Gleichgewichts zwischen pro-inflammatorischen Th1/Th17-Zellen und anti-inflammatorischen regulatorischen T (Treg)-Zellen betrachtet. Die Abnahme der Anzahl von Treg-Zellen korreliert umgekehrt mit einer Erhöhung der Th17-Zellpopulation und wird durch die Differenzierung naiver T-Zellen unter dem Einfluss von IL-1 $\beta$  ausgelöst [10]. Durch die Differenzierung naiver T-Zellen zu Th-Zellen wird das pro-inflammatorische Zytokin IL-17 ausgeschüttet, welches wiederum die Produktion anderer Zytokine wie z.B. IL-6 und IL-8 durch die Synoviozyten induziert und es in der Folge zu einer Zerstörung des Gelenks kommt [6; 10]. Insgesamt deuten die Assoziation mit humanem Leukozyten-Antigen (HLA) Klasse II und das Vorhandensein von antinukleärem Antikörper (ANA) auf eine pathologische, adaptive Immunreaktion hin.

Die Pathogenese der **EAA** wird getrieben durch die *HLA-B27*-vermittelte Präsentation von arthritogenem Peptid, gefolgt von T-Zell-Aktivierung und Sekretion von IL-23 und IL-17. Die üblicherweise bei EAA auftretende Entzündung der Darmwand wird durch  $\gamma\delta$ T-Zellen, angeborene lymphoide Zellen Typ 3 oder Th17-Zellen und Produktion von IL-17 und IL-23 getrieben [11]. Die Enthesitis wird durch wiederholten biomechanischen Stress getriggert, welcher zu Mikrotraumata und der Freisetzung von Fibronectin, Hyaluronan und anderen molekularen Komponenten von geschädigtem Bindegewebe führt. Hierdurch können synoviale Makrophagen, Stromazellen und die IL-23-Produktion direkt aktiviert werden, was zu einem positiven Feedback-Loop führt [1].

Die Pathogenese der Late-Onset **jPsA** ähnelt derjenigen der EAA (einschließlich einer Entzündung der Darmwand), während die Early-Onset jPsA durch die Beteiligung des adaptiven Immunsystems und die Entwicklung einer Daktylitis charakterisiert werden kann [12].

#### *Inflammatorische Zytokine*

Das Plasma und die Synovialflüssigkeit der Patienten weist ein signifikantes vorherrschendes pro-inflammatorisches Zytokin-Muster auf. So zeigen sich hohe Konzentrationen an TNF- $\alpha$ , Makrophagenmigrations-inhibierendem Faktor (MIF), aus Makrophagen stammendes inflammatorisches Protein (CCL3) bzw. Chemokin (CCL22), durch Interferon (IFN)- $\gamma$  induziertes Monokin (CXCL9), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1; CCL2) sowie durch IFN- $\gamma$  induziertes Protein-10 (CXCL10) [13].

Im Vergleich zu oligoartikulärer JIA und RF- JIA werden bei Patienten mit RF+ pJIA erhöhte Konzentrationen von IL-33 beobachtet, welche mit der Krankheitsaktivität korrelieren und einen potenziellen Kandidaten für einen Biomarker zur Messung der pJIA Krankheitsaktivität darstellen [1]. Die Konzentration an MIF, IL-10 und IL-17 im Serum und in der Synovialflüssigkeit ist prädiktiv für die oligoartikuläre JIA. Bei der EAA sind MIF, IL-17 und IL-23 ebenfalls erhöht [11].

Anti-inflammatorische Zytokine sind ebenfalls an der Progression der JIA beteiligt [6]. Die pleiotropen Effekte des transformierenden Wachstumsfaktors (transforming growth factor, TGF)- $\beta$  und von IL-10 beeinflussen die Kontrolle des angeborenen und des adaptiven Immunsystems. Dabei stellen T-Zellen das direkte Ziel von TGF- $\beta$ 1 dar, wodurch die Immuntoleranz gegenüber körpereigenen Antigenen und Antigenen aus der Umwelt aufgebaut wird. Durch IL-10 werden anti-inflammatorische Effekte mittels Induktion von Hämoxigenase-1 und mTOR (mammalian target of rapamycin)-Inhibitor vermittelt [14]. Bei einigen Patienten kann daher auch ohne pharmakologische Intervention eine klinisch inaktive JIA aufgrund der Kompensation der entzündlichen Vorgänge durch Autoimmunaktivität mittels anti-inflammatorischer Zytokine vorliegen [6].

### *Produktion von Autoantikörpern*

Die im Gewebe von Patienten vorhandenen serologischen Biomarker können folgendermaßen unterteilt werden: Biomarker, welche über den Krankheitsverlauf gesehen stabil bleiben und persistieren (einschließlich Antikörpern wie z.B. RF), und diejenigen, welche sich im Verlauf der Zeit und abhängig von der Krankheitsaktivität verändern (einschließlich Zytokinen wie z.B. IL-18). In Bezug auf die Pathogenese der nicht-systemischen JIA-Subtypen wurde über eine Beteiligung von ANA, RF, Antikörpern gegenüber zyklischem citrulliniertem Peptid (anti-cyclic citrullinated peptide, Anti-CCP) sowie Antikörpern gegenüber mutiertem citrulliniertem Vimentin (Anti-MCV) berichtet [15; 16]. Bei RF handelt es sich um einen Antikörper, der spezifisch für das Fc (fragment crystallizable)-Fragment von Immunglobulin (Ig) G ist. Er wurde zunächst als wichtigster serologischer Marker bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beschrieben und dann auch bei einer kleinen Untergruppe von pJIA-Patienten identifiziert [17]. Der Status „RF+“ ist bei pJIA-Patienten mit einer schweren Krankheitsprognose und dem raschen Auftreten von Knochenerosionen verbunden [15]. Auch Anti-CCP und Anti-MCV treten typischerweise bei RF+ pJIA auf und können ebenfalls Prädiktoren für einen schwereren und erosiven Krankheitsverlauf mit der Notwendigkeit einer früheren und intensiveren Therapie sein [15; 18]. Das Vorhandensein von ANA wird üblicherweise bei Patienten mit oligoartikulärer JIA, pJIA sowie jPsA beobachtet und ist verbunden mit einer Erhöhung des Risikos einer Uveitis [19].

### *Histopathologie*

Das Hauptmerkmal der JIA ist die Gelenkentzündung einschließlich der Zerstörung des umliegenden Gewebes [20]. Innerhalb des Synovialgelenks verdickt sich die Synovialmembran als Antwort auf die unkontrollierte Proliferation von Synoviozyten und immunkompetenten Zellen (einschließlich z.B. T- und B-Zellen), welche die Synovialmembran infiltrieren (siehe Abbildung 3-1) [20].

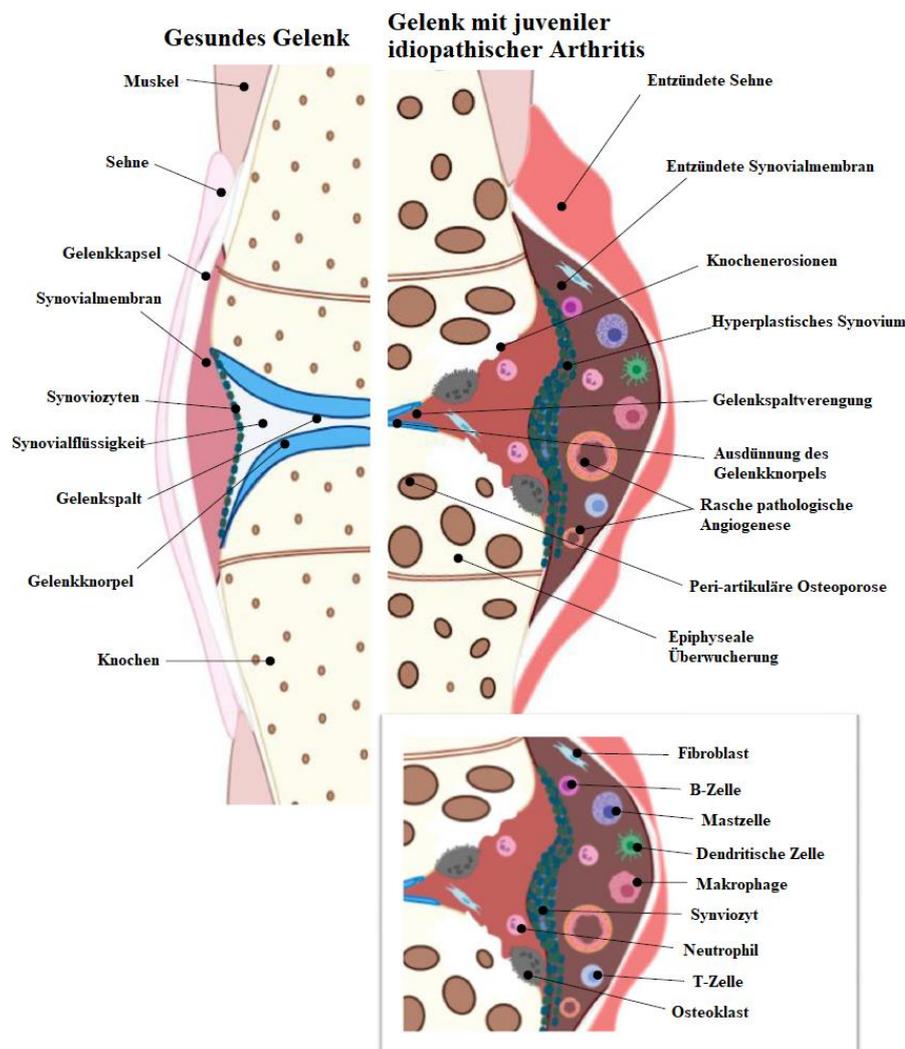


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der physiologischen Unterschiede zwischen einem normalen und einem von JIA betroffenen Gelenk

Quelle: modifiziert nach [1]

Die Hyperplasie und Hypertrophie des Synoviums bedingen eine intraartikuläre Hypoxie, welche zu einer erhöhten Ausschüttung proangiogener Mediatoren und einer pathologischen Angiogenese führt [21]. Für erhöhte Konzentrationen an vaskulärem endotheliale Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) – einem potenten endothelialen Mitogen – sowie dessen Rezeptoren sVEGF-R1 bzw. -R2 (soluble vascular endothelial growth factor receptor) und Osteopontin – ein chemotaktischer Faktor, welcher mononukleäre Zellen aktiviert – konnte eine Korrelation der synovialen Angiogenese gezeigt werden [21]. Auch die Konzentration an Angiopoietin-1, einem weiteren pro-angiogenen endothelialen Mitogen, welches eine Rolle bei der Stabilisierung neu gebildeter Gefäße spielt, ist im Fall der JIA erhöht. Die Bildung neuer Blutgefäße innerhalb des Synoviums erhöht die Blutzufuhr und die Einwanderung pro-inflammatorischer Zellen in das Gelenk. Hierdurch entsteht die als „Pannus“ bekannte pathologische Veränderung des Synoviums (siehe Abbildung 3-1) [1].

Granulozyten, Makrophagen, Plasmazellen und Lymphozyten akkumulieren in der Subintima des Gelenks und produzieren pro-inflammatorische Mediatoren wie z.B. TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ , welche die extrazelluläre Matrix des Gelenkknorpels zersetzen und zu einem Verlust der Funktionalität und der biomechanischen Stärke des Gelenks führen [22; 23]. Durch die pro-inflammatorische Zytokin-vermittelte Aktivierung von Osteoklasten kommt es zu einer Knochenerosion [1]. Schädigungen des Gelenkknorpels und des Knochens in fortgeschrittenen Stadien der JIA führen zu Ankylose und dem Verlust der Beweglichkeit der betroffenen Gelenke. Da dies im Fall der JIA Patienten betrifft, die sich noch in der körperlichen Entwicklung befinden, kann es zu einer Störung des Skelettwachstums kommen [24].

### ***Genetische Faktoren, Umwelt- sowie weitere Risikofaktoren***

In verschiedenen Studien konnte ein genetischer Zusammenhang bezüglich der Entstehung der JIA gezeigt werden. Die relevante genetische Komponente hängt hierbei vom JIA-Subtyp ab und kann prinzipiell in zwei Gruppen unterteilt werden: HLA-Gene und Gene ohne HLA-Bezug [9]. Während die oligoartikuläre JIA mit A2, *DRB1\*11*, *DRB1\*08*, *DPB1\*02*, *DRB1\*13*, *DRB1\*15\*01* und *DRB1\*01* assoziiert ist, sind die häufigsten Gene bei der RF- pJIA *DPB1:03* und *DRB1:08* sowie bei der RF+ pJIA *DRB1\*04* und *DRB1\*01* [25]. Außerdem wurden *HLA-A*, *HLA-B* und *HLA-DR* bei weiblichen Patienten mit oligoartikulärer JIA beobachtet, aber nicht bei männlichen Patienten, was auf eine gewisse Heterogenität dieses Subtyps hindeutet [22]. Das vorwiegend mit der EAA assoziierte Gen ist *HLA-B27*; andere hierfür prädisponierende Gene sind *DRB1\*01*, *DQA1\*01* und *DQB1\*05* [11]. Bei der spät einsetzenden Form der JPsA ist *HLA-B27* ebenfalls von Relevanz [12]. Die genetische Prädisposition bezüglich der Gene ohne HLA-Bezug spielt eine entscheidende Rolle hinsichtlich des Einsetzens der inflammatorischen Response, welche zu Gewebsschädigungen führt. Eine Assoziation mit JIA konnte hierbei für Gene nachgewiesen werden, welche z.B. für die Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-10 oder STAT-4 kodieren [9; 22; 25].

Außerdem wurde auch über bestimmte Umweltfaktoren als Risikofaktoren für die Entstehung der JIA berichtet wie z.B. Infektionen, Impfungen, Antibiotika, Vitamin D-Mangel, Stress und Traumata [26]. Der Verlust der Diversität des Darmmikrobioms und der gestörte Tryptophan-Metabolismus in Folge von gastrointestinalen Infektionen erhöht das Risiko für eine EAA [11]. Rauchen während der Schwangerschaft kann ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer JIA steigern, während sich diese im Gegensatz dazu z.B. durch Stillen und im Haushalt lebende Geschwisterkinder möglicherweise verringert [27; 28].

### **Klinische Manifestation, Symptomatik & Krankheitsverlauf**

Bei der JIA handelt es sich mit einer Prävalenz von 0,1 bis 0,2% um die häufigste rheumatologische Erkrankung des Kindesalters [1; 2]. Sie umfasst alle Formen der chronischen pädiatrischen Arthritis [1]. Dabei sind nicht nur die Gelenke betroffen, sondern auch extra-artikuläre Strukturen einschließlich der Augen, der Haut und der inneren Organe, was zu Funktionseinschränkungen bzw. Behinderungen führen kann [1]. Definitionsgemäß besteht eine JIA bei Vorliegen einer Arthritis unbekannter Ätiologie, die vor dem Alter von 16 Jahren auftritt und eine Erkrankungsdauer von mindestens sechs Wochen aufweist [4; 5].

**Einteilung der juvenilen idiopathischen Arthritis in ihre Subtypen**

Wie eingangs erwähnt, kann die JIA gemäß den ILAR-Kriterien in verschiedene Subtypen unterteilt werden. Hier bewertungsrelevant sind die (erweiterte) oligoartikuläre JIA, die pJIA, die jPsA sowie die EAA [1]. Diese Klassifizierung wird auch von der entsprechenden deutschen S2k-Leitlinie verwendet [2]. Die ILAR-Kriterien für diese JIA-Subtypen sind in der nachfolgenden Tabelle 3-2 dargestellt:

Tabelle 3-2: Übersicht über die ILAR-Kriterien

<b>Subtyp</b>	<b>Definition<sup>a</sup></b>	<b>Ausschlusskriterien zur Abgrenzung von anderen JIA-Subtypen<sup>b</sup></b>
<b>Oligoartikuläre JIA</b>	1 bis 4 betroffene Gelenke innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate - persistierend: kumulativ im Verlauf maximal 4 Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen - erweitert: nach den ersten 6 Erkrankungsmonaten > 4 Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen	1, 2, 3, 4, 5
<b>pJIA RF+</b>	≥ 5 betroffene Gelenke innerhalb der ersten sechs Erkrankungsmonate RF+	1, 2, 3, 5
<b>pJIA RF-</b>	≥ 5 betroffene Gelenke innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate RF-	1, 2, 3, 4, 5
<b>EAA</b>	Arthritis und Enthesitis ODER Enthesitis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen oder Anamnese einer Empfindlichkeit des Sakroilealgelenks und/oder entzündlicher lumbosakraler Schmerz</li> <li>• Vorliegen von <i>HLA-B27</i> Antigen</li> <li>• Beginn der Arthritis bei männlichen Patienten in einem Alter von ≥ 6 Jahren</li> <li>• Akute (symptomatische) anteriore Uveitis</li> <li>• Vorgeschichte einer ankylosierenden Spondylitis, Enthesitis-assoziierten Arthritis, Sakroiliitis mit entzündlicher</li> </ul>	1, 4, 5

Subtyp	Definition <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien zur Abgrenzung von anderen JIA-Subtypen <sup>b</sup>
	Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akuten anterioren Uveitis bei einem Verwandten 1. Grades	
<b>jPsA</b>	Arthritis und Psoriasis ODER Arthritis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daktylitis</li> <li>• Tüpfelnägel oder Onycholyse</li> <li>• Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades</li> </ul>	2, 3, 4, 5
<p>EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; Ig: Immunglobulin; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; RF (+, -): Rheumafaktor(-positiv bzw. -negativ); sJIA: systemische juvenile idiopathische Arthritis.</p> <p>a: Allgemeine Definition über alle JIA-Subtypen hinweg: Vorliegen einer Arthritis unbekannter Ätiologie, die vor dem Alter von 16 Jahren auftritt und eine Erkrankungsdauer von mindestens sechs Wochen aufweist.</p> <p>b: Folgende Ausschlusskriterien werden zur Differenzialdiagnose verwendet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Psoriasis oder Psoriasis in der Vorgeschichte des Patienten oder eines Verwandten 1. Grades.</li> <li>2. Arthritis bei einem <i>HLA-B27</i> positiven männlichen Patienten mit Krankheitsbeginn nach dem 6. Lebensjahr.</li> <li>3. Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis mit entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis ODER Vorgeschichte einer dieser Erkrankungen bei einem Verwandten 1. Grades.</li> <li>4. Vorliegen von IgM RF bei mindestens zwei Messungen im Abstand von mindestens drei Monaten.</li> <li>5. Vorliegen einer sJIA.</li> </ol> <p>Quelle: modifiziert nach [5].</p>		

### Allgemeine Angaben zur klinischen Manifestation

Die JIA ist eine chronische Erkrankung, die mit einer signifikanten Morbidität einhergeht [2]. Dabei sind von der JIA nicht nur die Gelenke betroffen, sondern auch extra-artikuläre Strukturen einschließlich der Augen, der Haut und der inneren Organe, was zu Funktionseinschränkungen bzw. Behinderungen und sogar zum Tod führen kann [1]. Bei der JIA-bedingten Uveitis handelt es sich um die häufigste extra-artikuläre Manifestation der JIA und etwa die Hälfte der Patienten leidet auch als Erwachsene an einer akuten Uveitis [29]. Hierbei ist insbesondere das Vorliegen von ANA mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer chronischen nicht-granulomatösen Uveitis assoziiert [1]. Außerdem weisen die Patienten selbst im Fall einer Krankheitsremission ein hohes Risiko für Osteoporose und in der Folge für Frakturen auf [24]. Der Langzeit-Einfluss der JIA auf die Patienten hängt vom JIA-Subtyp und der Krankheitsaktivität ab, welche für viele Jahre auch bis ins Erwachsenenalter hinein erhöht sein kann. Etwa die Hälfte der Patienten weist im frühen Erwachsenenalter eine aktive Erkrankung auf und ca. 30% der Patienten leidet an einer Form der Behinderung [30]. Es wurde zwar über eine Remissionsrate von 59% nach 30 Jahren

berichtet, es konnte jedoch eine geringere Lebensqualität bei den erwachsenen, vormaligen JIA-Patienten festgestellt werden [31].

Neben den körperlichen Erscheinungen weisen die betroffenen Kinder und Jugendliche auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung psychischer Komorbiditäten auf [2]. Diese können sowohl den Behandlungserfolg als auch den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen, da z.B. depressive Symptome mit vermehrtem Schmerz und eingeschränkter Funktionsfähigkeit in Verbindung stehen [32; 33].

In Tabelle 3-3 werden die wichtigsten krankheitsbezogenen Charakteristika für die bewertungsrelevanten Subtypen zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten krankheitsbezogenen Charakteristika

Subtyp	Oligoartikuläre JIA	pJIA RF+	pJIA RF-	EAA	jPsA
Charakteristika der Arthritis	1 bis 4 betroffene Gelenke innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate <sup>a</sup>	≥ 5 betroffene Gelenke innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate  Erosiver Verlauf	≥ 5 betroffene Gelenke innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate	Keine spezifischen Vorgaben	Keine spezifischen Vorgaben
	Vorwiegend große Gelenke	Vorwiegend kleine Gelenke (Metacarpophalangealgelenke oder Handgelenke)	Kleine und große Gelenke  Teilweise mit Beteiligung der Halswirbelsäule und/oder des Kiefergelenks	Gelenke der unteren Extremitäten häufiger betroffen  Axiale Beteiligung: Iliosakralgelenk, Hüfte oder Schulter	Kleine und große Gelenke
	Asymmetrisch, häufig nur ein betroffenes Gelenk (Knie)	Aggressive symmetrische Polyarthritis	Symmetrisch oder asymmetrisch	Keine spezifischen Vorgaben	Asymmetrische Arthritis
Extra-artikuläre Manifestation	30% Uveitis	10% Uveitis Rheumaknoten	10% Uveitis	Akute anteriore Uveitis Enthesitis Darmentzündung	Psoriasis Daktylitis Onycholyse Tüpfelnägel 10 – 15% Uveitis
Geschlechtsdominanz	Weiblich	Weiblich	Weiblich	Männlich	Keine (gleiche Häufigkeit)

Subtyp	Oligoartikuläre JIA	pJIA RF+	pJIA RF-	EAA	jPsA
HLA genetische Prädisposition	A2 DRB1*11 DRB1*08 DPB1*0201 DRB1*15*01 DQA1*04 DQB1*04 DRB1*13 (persistierend) DRB1*01 (erweitert)	DRB1*04 DRB1*01 DRB1*08 DQA1*03	A2 DRB1*08 DPB1:03 DQA1*04 DRB1*15*01 DPB1*02*01	B27 DRB1*01 DQA1*01 DQB1*05	DRB1*01 DRB1*11 DRB1*12 HLA-C*06 (Biomarker für Hautbeteiligung) B27 (für Sakroiliitis; meist im höheren Alter)
Biomarker	60 % ANA+	RF+ Anti-CCP+ 40% ANA+	40 % ANA+	45 – 85% HLA-B27+	50% ANA+
Krankheitsäquivalent bei Erwachsenen	Nicht zutreffend	RF+ rheumatoide Arthritis	Potenzielle seronegative rheumatoide Arthritis	Spondyloarthropathien	Psoriasis-Arthritis
<p>ANA+: antinukleäre Antikörper-positiv; Anti-CCP+: zyklisches citrulliniertes Peptid Antikörper-positiv; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; RF (+, -): Rheumafaktor(-positiv bzw. -negativ).</p> <p>a: Während bei der von der Zulassung von Baricitinib umfassten erweiterten oligoartikulären JIA nach den ersten sechs Erkrankungsmonaten mehr als vier Gelenke betroffen sind, beschränkt sich die persistierende JIA auf maximal vier betroffene Gelenke über den gesamten Krankheitsverlauf.</p> <p>Quelle: modifiziert nach [1; 5].</p>					

### Manifestation der einzelnen Subtypen

Die **oligoartikuläre JIA** ist durch die Entzündung von bis zu vier Gelenken innerhalb der ersten sechs Erkrankungsmonate charakterisiert, welche typischerweise als asymmetrische Arthritis auftritt und vorwiegend die Gelenke der unteren Extremitäten (wie z. B. Knie und Knöchel) betrifft [1]. Von einer erweiterten oligoartikulären JIA – der relevanten Form innerhalb des Anwendungsgebiets von Baricitinib – spricht man, wenn nach den ersten sechs Erkrankungsmonaten mehr als vier Gelenke betroffen sind. Ein hoher Anteil der Patienten weist einen ANA-positiven (ANA+) Status auf und es besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer chronischen Uveitis [5].

Bei der **pJIA** sind mindestens fünf große oder kleine Gelenke betroffen; Kennzeichen für diesen Subtyp ist insbesondere die Beteiligung von Metacarpophalangeal- oder Handgelenken [17]. In Abhängigkeit vom RF-Status kann die Entzündung asymmetrisch sein (RF-) oder die symmetrische Beteiligung der großen und kleinen Gelenke von Händen und Füßen umfassen (RF+).

Die **EAA** ähnelt der oligoartikulären JIA und betrifft die Gelenke der unteren Gliedmaßen, ist jedoch mit einer Enthese assoziiert [1]. Aufgrund der Beteiligung der Gelenke der unteren Gliedmaßen, des Iliosakralgelenks sowie der Assoziation mit Enthesitis, Uveitis und dem Vorhandensein des Biomarkers *HLA-B27* wird die EAA der Gruppe der Spondyloarthropathien zugeordnet [4].

Bei der **jPsA** handelt es sich um eine heterogene Erkrankung: Betroffene Kinder unter 6 Jahren sind häufiger weiblich, haben einen ANA+ Status und weisen eine Prädisposition für chronische Uveitis auf. Bei ihnen zeigt sich die Arthritis vorwiegend in den Handgelenken und den kleinen Gelenken von Händen und Füßen. Ältere Kinder dagegen zeigen eine *HLA-B27* Positivität, neigen zu Enthesitis und weisen eine axiale Krankheitsausprägung auf; Jungen sind hier häufiger betroffen [12]. Die jPsA entwickelt sich im weiteren Verlauf häufig zu einer oligoartikulären oder RF polyartikulären JIA und betrifft öfter die kleinen Gelenke; sie wird begleitet von Daktylitis, psoriatischem Ausschlag und/oder Tüpfelnägeln [4; 5].

### **Diagnose der juvenilen idiopathischen Arthritis**

Die JIA wird klinisch diagnostiziert, sich ähnlich präsentierende Erkrankungen müssen mittels Differenzialdiagnose ausgeschlossen werden.

Die Bestimmung des JIA-Subtyps wird basierend auf den klinischen Symptomen, der Familienanamnese, den Laborergebnissen sowie instrumentellen Untersuchungen (z.B. Ultraschall und Magnetresonanztomographie [MRT]) unter Berücksichtigung der ILAR-Kriterien vorgenommen [1; 2]. Hierbei haben die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung den höchsten Stellenwert; sie umfassen die Anzeichen von Arthritis (Schmerzen, Empfindlichkeit, Steifigkeit und Schwellung der Synovialgelenke) und extra-artikuläre Befunde (wie z.B. Hautausschlag, Lymphadenopathie, Daktylitis, Nagelveränderungen). Laboruntersuchungen in Bezug auf *HLA-B27*, RF oder Antikörper gegenüber zyklischem citrulliniertem Peptid (Anti-cyclic citrullinated peptide, Anti-CPP) helfen bei der Identifikation des JIA-Subtyps und der Bestimmung des Risikos für Konchenerosionen und Gelenkschäden [1]. Dabei ist *HLA-B27* prädiktiv für EAA, während ANA und RF nützliche Biomarker für die Diagnose der oligoartikulären und polyartikulären Formen der JIA sind [16]. Studien haben außerdem gezeigt, dass das Vorliegen hoher Konzentrationen an bestimmten pro-inflammatorischen Kalzium-bindenden S100-Proteinen (z.B. S100A12) bei Patienten mit oligoartikulärer JIA, pJIA, EAA und jPsA mit einer höheren Krankheitsaktivität und einem besseren Ansprechen auf MTX und Anti-TNF-Therapie assoziiert ist [34]. Dementsprechend kann auch die Messung der S100-Proteine die Diagnose und Überwachung der Krankheitsaktivität unterstützen [35]. Im Fall der EAA unterstützen kürzlich aufgetretene gastrointestinale oder Harnwegsinfektionen, Darmentzündungen, Sakroiliitis mit inflammatorischen Veränderungen der Wirbelsäule sowie eine mittels MRT festgestellte Enthesitis die Diagnose [11]. Eine subklinische Darmentzündung konnte ebenfalls bei Patienten mit Late-Onset JPsA beobachtet werden [12]. Aufgrund der verschiedenen Faktoren, welche bei der Diagnostik berücksichtigt werden müssen, spricht man bei der JIA auch von einer sogenannten „Mosaikdiagnose“, da erst die Summe der Beobachtungen bzw. Messungen zur gesicherten Diagnose führt.

### **Beeinflussung der Lebensqualität durch die juvenile idiopathische Arthritis**

Aufgrund ihrer artikulären und extra-artikulären Manifestationen ist die JIA mit einem negativen Einfluss auf die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Einschränkungen der Lebensqualität bei den betroffenen Patienten verbunden [2]. Als Kernsymptome mit dem meisten Einfluss sind hier die erkrankungsbedingten Schmerzen sowie die Einschränkung der Funktionalität der Gelenke zu nennen. Hieraus resultiert neben den direkten Einflüssen auf das tägliche Leben wie z.B. eine eingeschränkte Mobilität auch die Nicht-Teilnahme an schulischen und außerschulischen Aktivitäten, so dass die betroffenen Kinder und Jugendliche auch im psychosozialen Bereich bzw. in ihrer Entwicklung eingeschränkt sind. Die Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) hat im Rahmen einer multinationalen Studie zeigen können, dass JIA Patienten im Vergleich zu gesunden Altersgenossen insbesondere bezüglich der körperlichen Funktionalität, körperlichem Schmerz/Unbehagen, der Wahrnehmung ihrer Gesundheit sowie dem Gesamtgesundheitszustand deutlich schlechtere Werte aufweisen als diese. Insgesamt war das körperliche Wohlbefinden stärker eingeschränkt als das psychosoziale Wohlbefinden, wobei sich für beides relevante Unterschiede zwischen JIA Patienten und gesunden Kindern zeigten [36].

Die Beeinflussung der Lebensqualität durch die JIA ist nicht auf die Erkrankungsphase im Kindes- und Jugendalter begrenzt. Aufgrund der Transition ins Erwachsenenalter zu Formen der rheumatoiden Arthritis im Erwachsenenalter bei vielen der Patienten aufgrund Nicht-Erreichens einer dauerhaften Krankheitsremission, wird auch in späteren Lebensdekaden von einer geringeren Lebensqualität berichtet [31]. Dies ist zum einen auf Folgeschäden der JIA im Kindes- und Jugendalter zurückzuführen, zum anderen aber auch auf die weitere Persistenz eines inflammatorischen rheumatoiden Erkrankungsgeschehens. In einer Befragung deutscher vormaliger JIA Patienten im Erwachsenenalter konnte vor allem in Bezug auf Schmerzen und Angst/Depressionen ein äußerst deutlicher Unterschied zur allgemeinen deutschen Bevölkerung gezeigt werden. Etwa die Hälfte der befragten Patienten benötigte nach wie vor eine medikamentöse Behandlung und ein Drittel wies einen derartigen Grad der Behinderung auf, dass sie sich für einen Schwerbehindertenausweis qualifiziert hatten [37]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer effektiven und nachhaltigen Therapie der JIA bereits im Kindes- und Jugendalter, um entsprechende Folgeschäden und eine Persistenz der Erkrankung im Erwachsenenalter so gut wie möglich zu vermeiden.

### **Charakterisierung der Zielpopulation gemäß Label**

Die Zielpopulation für Baricitinib (Olumiant®) umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Umfasst sind hierbei die folgenden Subtypen der JIA: pJIA (polyartikulärer RF+ oder RF-), erweitert oligoartikulär, EAA sowie jPsA.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

#### **Derzeitige Therapie**

Eine kausale Therapie der JIA ist bisher nicht möglich und so stellt für jegliche Form der JIA eine rasche und effektive Kontrolle des Entzündungsgeschehens mit dem Erreichen einer Krankheitsremission das primäre Therapieziel dar. Hiermit sollen krankheits- und/oder therapiebedingte Folgeschäden sowie eine Beeinträchtigung der somatischen und psychosozialen Entwicklung vermieden werden und den betroffenen Patienten eine weitgehend normale Teilnahme an Alltagsaktivitäten und Lebensqualität ermöglicht werden. Die Therapie erfolgt in einem sogenannten „Treat-to-Target“ Ansatz, d.h. im Idealfall bis zum Erreichen einer Krankheitsremission, mindestens aber zur Verhinderung einer weiteren Krankheitsprogression [2].

Die Bewertung des Therapieansprechens und in der Folge auch die Entscheidung für eine Veränderung bzw. Eskalation der Therapie aufgrund eines ausbleibenden oder nicht hinreichenden Therapieansprechens erfolgt mit Hilfe standardisierter und spezifisch für die JIA entwickelter Instrumente. Zur Messung der Krankheitsaktivität stehen hierfür z.B. der Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) und der Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index (JSpADA) zur Verfügung [2; 38]. Beide Instrumente reflektieren Bestandteile der durch das Pediatric American College of Rheumatology (Ped-ACR) festgelegten Schlüsselkriterien für die Bewertung der Krankheitsaktivität („Core-Set-Parameter“) bei pädiatrischen JIA-Patienten, die weltweit Anwendung finden [2; 5]. Diese Core-Set-Parameter des Ped-ACR sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Beurteilung der Krankheitsaktivität einschließlich des Therapieansprechens und von Krankheitsschüben anhand der Core-Set-Parameter des Ped-ACR

Parameter	Erläuterung
JIA-Core-Set-Parameter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globale Bewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt <sup>a</sup></li> <li>• Globale Bewertung des allgemeinen Wohlbefindens durch den Patienten selbst oder seine Betreuer <sup>a</sup></li> <li>• Zahl der Gelenke mit aktiver Arthritis</li> <li>• Zahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkungen</li> <li>• Funktionsfähigkeit im Alltag <sup>b</sup></li> <li>• Für die Akutphase relevante Laborparameter <sup>c</sup></li> </ul>
Therapieansprechen	<p>Verbesserung um mindestens 30% in mindestens drei der sechs JIA-Core-Set-Parameter und Verschlechterung um &gt; 30% in maximal einem Parameter (sog. Ped-ACR-30-Ansprechen)</p> <p>Verbesserungen um mindestens 50/70/90/100% in drei der sechs JIA-Core-Set-Parameter entsprechen einem Ped-ACR-50/70/90/100-Ansprechen</p>
Krankheitsschub	Verschlechterung um mindestens 30% in mindestens drei der sechs JIA-Core-Set-Parameter und Verbesserung um > 30% in maximal einem Parameter
<p>BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; CrP: C-reaktives Protein; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; NRS: numerische Bewertungsskala; Ped-ACR: Pediatric American College of Rheumatology; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>a: Bewertet z.B. mittels NRS oder VAS.</p> <p>b: Bewertet z.B. mittels CHAQ.</p> <p>c: Möglich sind z.B. Messungen von BSG oder CrP.</p> <p>Quelle: modifiziert nach [2].</p>	

### ***Aktuelle therapeutische Optionen gemäß Leitlinie***

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf die deutsche S2k-Leitlinie, falls nicht abweichend spezifiziert [2].

Für die initiale (symptomatische) medikamentöse Behandlung der JIA stehen NSAR und Glukokortikoide (GC) zur Verfügung. Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt das cDMARD MTX bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, hohem oder wiederholtem Steroidbedarf oder bei polyartikulär verlaufender JIA. Sulfasalazin kann bei der peripheren Arthritis der EAA eingesetzt werden. Hydroxychloroquin ist ein ebenfalls zugelassenes cDMARD, jedoch ohne Relevanz in der deutschen S2k-Leitlinie.

Nachfolgend wird fokussiert auf die systemischen Therapieoptionen für eine langfristige Anwendung bei bereits mit cDMARDs und ggf. auch mit bDMARDs vorbehandelten Patienten entsprechend der Baricitinib Zielpopulation eingegangen. Eine Übersicht über den Zulassungsstatus der einzelnen relevanten Wirkstoffe bezüglich der JIA-Subtypen findet sich in Tabelle 3-5.

Die Anwendung der bDMARDs bei der Behandlung der JIA ist dann indiziert, wenn keine Remission mit cDMARDs erreicht wird oder die Kortikosteroid-Dosis nicht dauerhaft unter eine akzeptable Dosis reduziert werden kann [2; 39; 40]. Pharmakologische Angriffspunkte der bei der JIA eingesetzten bDMARDs sind üblicherweise Zytokine oder deren Rezeptoren (z.B. TNF $\alpha$ , IL6) sowie Lymphozyten-ko-stimulatorische Moleküle (z.B. CD80/CD86). Nachfolgend wird näher auf die einzelnen Substanzklassen bzw. Wirkstoffe eingegangen.

Tabelle 3-5: Indikationswortlaut der verfügbaren Behandlungsoptionen

Wirkstoff	Wortlaut der Indikation gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1)
Abatacept [41]	<p>Orencia ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD Therapie, einschließlich MTX, nicht ausreichend war.</p> <p>Orencia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.</p>
Adalimumab [42]	<p><b>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</b></p> <p>Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.</p> <p><b>Enthesitis-assoziierte Arthritis</b></p> <p>Humira wird angewendet zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>

<b>Wirkstoff</b>	<b>Wortlaut der Indikation gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1)</b>
Etanercept [43]	<p>Behandlung der Polyarthrit (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthrit bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.</p> <p>Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.</p> <p>Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.</p>
Golimumab [44]	<p><b>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)</b></p> <p>Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.</p>
Secukinumab [45]	<p><b>Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)</b></p> <p>Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><b>Juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA)</b></p> <p>Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Tocilizumab [46]	<p>RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthrit) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.</p>

Wirkstoff	Wortlaut der Indikation gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1)
Tofacitinib [47]	<p>Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p>Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.</p>
<p>DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; JPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; PsA: Psoriasis-Arthritis; RF (+, -): Rheumafaktor(positiv bzw. negativ)</p>	

### ***Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren***

Die deutsche S2k-Leitlinie nennt hier als Vertreter dieser Substanzklasse Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab [2]. Aufgrund des Mangels an Evidenz in der Behandlung der JIA wird für Infliximab keine explizite Empfehlung ausgesprochen; dies steht auch im Einklang mit der Bestimmung der zVT durch den G-BA [48-50]. Bei Etanercept handelt es sich um ein Fusionsprotein, welches freies TNF- $\alpha$  bindet; Adalimumab und Golimumab sind gegen TNF- $\alpha$  gerichtete monoklonale humane Antikörper.

Für Adalimumab und Etanercept konnte die Wirksamkeit bei der **polyartikulär verlaufenden JIA** in mehreren Studien gezeigt werden [51-56]. Bezüglich der polyartikulär verlaufenden JIA liegen für Golimumab ebenfalls Daten vor, jedoch konnte der primäre Studienendpunkt hier nicht erreicht werden und insgesamt liegen im Vergleich zu Adalimumab und Etanercept keine Langzeiterfahrungen bezüglich der Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit JIA vor [2].

Bezüglich der Behandlung der beiden weiteren bewertungsrelevanten JIA Subtypen **EAA bzw. jPsA** liegen für die TNF $\alpha$ -Inhibitoren lediglich Daten zu Adalimumab (EAA) und Etanercept (EAA, jPsA) vor, was sich auch in Ermangelung zugelassener Therapieoptionen für Patienten ab 2 Jahren in der Bestimmung der zVT durch den G-BA niederschlägt [57-60]. Im Rahmen der „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ werden für die EAA Adalimumab und Etanercept als geeignete Komparatoren zu Studienzwecken gesehen, für die jPsA ist es aufgrund der verfügbaren Studienlage lediglich Etanercept [49; 50].

Die Therapieentscheidung zwischen Adalimumab und Etanercept sollte vor allem basierend auf dem Vorhandensein **extra-artikulärer Manifestationen** erfolgen [2]. Besteht bei den Patienten eine Uveitis ist hier Adalimumab in Übereinstimmung mit der Leitlinie „Diagnostik und Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“ einzusetzen [61]. Etanercept ist mit einem erhöhten Risiko einer Uveitis-Erstmanifestation oder einem Uveitis-Rezidiv assoziiert [62-64].

### ***Kostimulationsantagonisten***

Aus dieser Substanzklasse steht mit Abatacept lediglich ein Vertreter zur Verfügung. Studiendaten liegen nur für die **polyartikulär verlaufende JIA** und für bereits mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren vorbehandelte Patienten vor [54; 65; 66]. Gemäß deutscher S2k-Leitlinie ist die Anwendung erst nach Versagen auf ein anderes DMARD indiziert [2]. Dementsprechend ist Abatacept nur Bestandteil der zVT für Patienten mit polyartikulär verlaufender JIA, die bereits auf mindestens ein bDMARD versagt haben [48].

### ***Interleukin-Inhibitoren***

Die deutsche S2k-Leitlinie führt hier Tocilizumab (IL-6-Rezeptor-Antikörper), Anakinra (IL-1-Rezeptorantagonist) und Canakinumab (IL-1 $\beta$ -Antikörper) als Vertreter dieser Substanzklasse auf. Für Anakinra und Canakinumab liegen jedoch nur Daten für die Behandlung der hier nicht bewertungsrelevanten sJIA vor.

Für Tocilizumab konnte die Wirksamkeit bei der Behandlung der **polyartikulär verlaufenden JIA** in einer randomisierten kontrollierten Studie gezeigt werden [67]. Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt die Anwendung von Tocilizumab gleichrangig mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren oder nach Versagen auf TNF- $\alpha$ -Inhibitoren [2].

Als weiterer Vertreter der IL-Inhibitoren ist Secukinumab (IL-17A-Antikörper) seit dem 20. Juni 2022 für die Behandlung der EAA und JPsA bei Patienten ab 6 Jahren zugelassen, die zuvor auf eine Behandlung mit cDMARDs versagt oder diese nicht vertragen haben [45]. Da Secukinumab noch nicht in der deutschen S2k-Leitlinie reflektiert ist, ist sein therapeutischer Stellenwert in der Behandlung der EAA und JPsA derzeit unklar [2].

### ***Januskinase-Inhibitoren***

Mit Tofacitinib ist seit dem 18.08.2021 der erste Vertreter der JAK-Inhibitoren für die Behandlung der **polyartikulär verlaufenden JIA** und der **jPsA** für Patienten ab 2 Jahren zugelassen, die auf eine DMARD-Therapie nicht ausreichend angesprochen haben [47]. Bisher hat Tofacitinib noch keinen Eingang in die deutsche S2k-Leitlinie gefunden [2].

In Abbildung 3-2 ist zusammenfassend der Therapiealgorithmus der klinischen Praxis in Deutschland dargestellt.

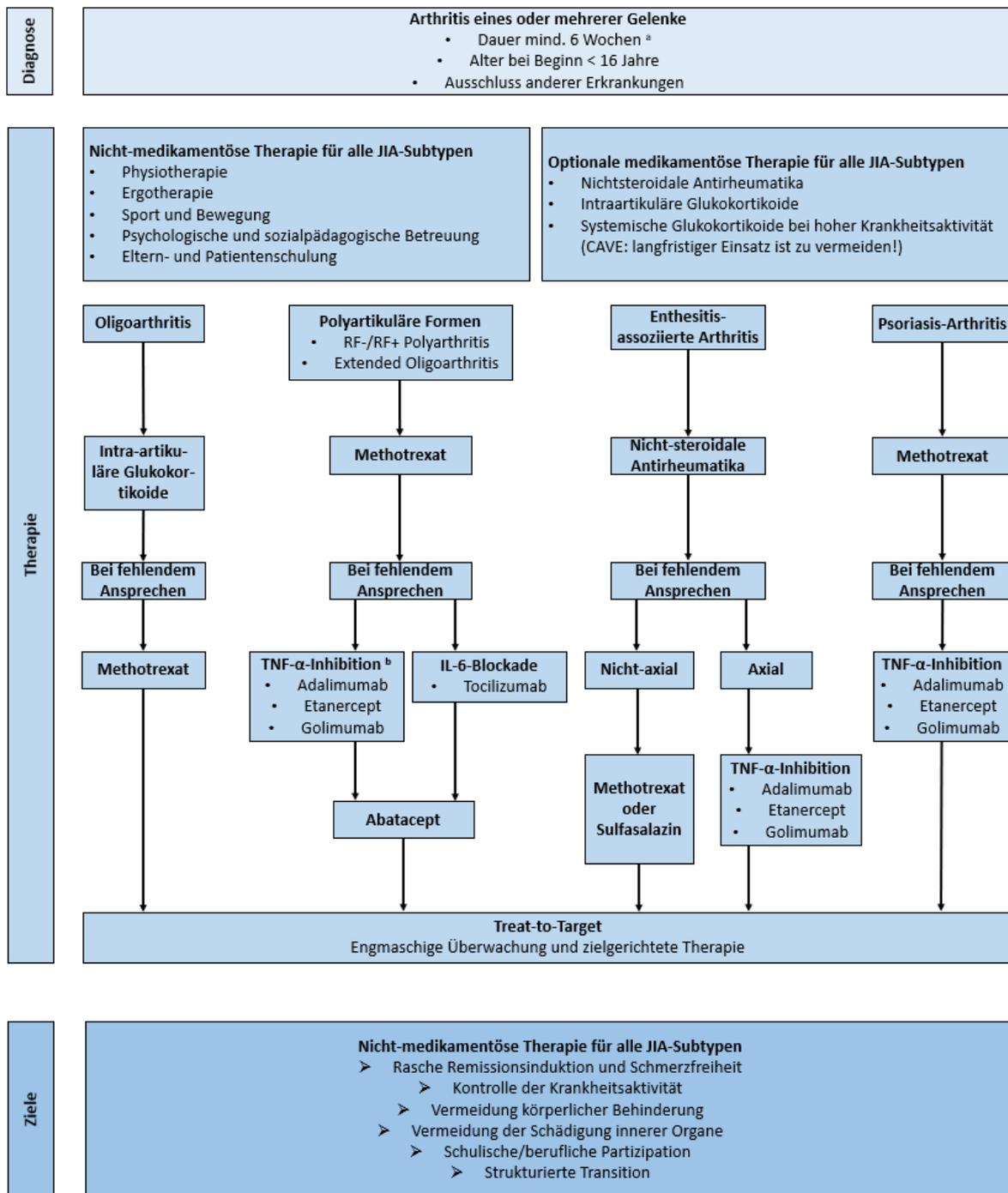


Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus der klinischen Praxis in Deutschland

Quelle: modifiziert nach [68]

IL: Interleukin; RF (+, -): Rheumafaktor (positiv, negativ); TNF: Tumornekrosefaktor.

a: Möglichst früher Zugang zu Kinder-rheumatologischer Versorgung.

b: Bei Auftreten einer Uveitis ist Adalimumab zu bevorzugen.

### **Therapeutischer Bedarf**

Innerhalb der letzten 20 bis 30 Jahre konnte in der Behandlung der JIA ein wesentlicher Fortschritt erreicht werden [1; 2]. Eine Krankheitskontrolle und Remission, welche die erklärten Therapieziele bei der JIA darstellen, ist bei vielen Patienten in den ersten Behandlungsjahren erreichbar [1; 69; 70]. Dies ist vorwiegend auf die Verfügbarkeit neuer DMARDs, dem zunehmend frühen Einsatz von MTX und die breite Anwendung intraartikulärer Kortikosteroide zurückzuführen [71]. Die Anwendung von Biologika hat die Sterblichkeitsrate der JIA von 1 bis 4% in den 1970er Jahren auf 0,3 bis 1% im Jahr 2016 gesenkt [72]. Die Langzeitprognose der Patienten konnte durch Verringerung von Folgeschäden und Funktionseinschränkungen verbessert werden [73-75].

Die dauerhafte Anwendung von Biologika erhöht jedoch aufgrund der Immunsuppression das Risiko für opportunistische Infektionen sowie Autoimmunerkrankungen [2; 76; 77]. Für das bDMARD Abatacept ist außerdem das Auftreten eines Krankheitsschubs, welches die am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung darstellt, ein relevanter und ggf. therapielimitierender Aspekt [2]. Des Weiteren kann gerade bei Kindern und Jugendlichen die Furcht vor Nadeln bei subkutaner oder intravenöser Therapie ein Hinderungsgrund sein, die Therapie durchführen [78-80].

Außerdem weist ein signifikanter Anteil der Patienten eine anhaltende Krankheitsaktivität auf, da eine vollständige Remission nur bei etwa 20 bis 25% der Patienten erreicht wird. Etwa die Hälfte der Patienten benötigt auch im Erwachsenenalter noch eine aktive Behandlung [30; 31].

Derzeit mangelt es jedoch an effektiven, oral verfügbaren, systemischen Therapieoptionen, welche eingesetzt werden können, wenn die Patienten auf die derzeit verfügbaren systemischen Therapien versagt oder diese nicht vertragen haben. Die Therapie erfolgt in einem sogenannten „Treat-to-Target“ Ansatz, d.h. im Idealfall bis zum Erreichen einer Krankheitsremission, mindestens aber bis zur Verhinderung einer weiteren Krankheitsprogression. Dementsprechend sind bei Versagen auf die bisher existierenden Therapien zur Kontrolle der Symptome der JIA und ihrer psychosozialen Folgen sowie der mit ihr assoziierten Folgeschäden bis ins Erwachsenenalter hinein zur Sicherstellung der adäquaten Versorgung der Patienten neue alternative Therapieoptionen wie z.B. Baricitinib dringend erforderlich [2].

***Baricitinib zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis***

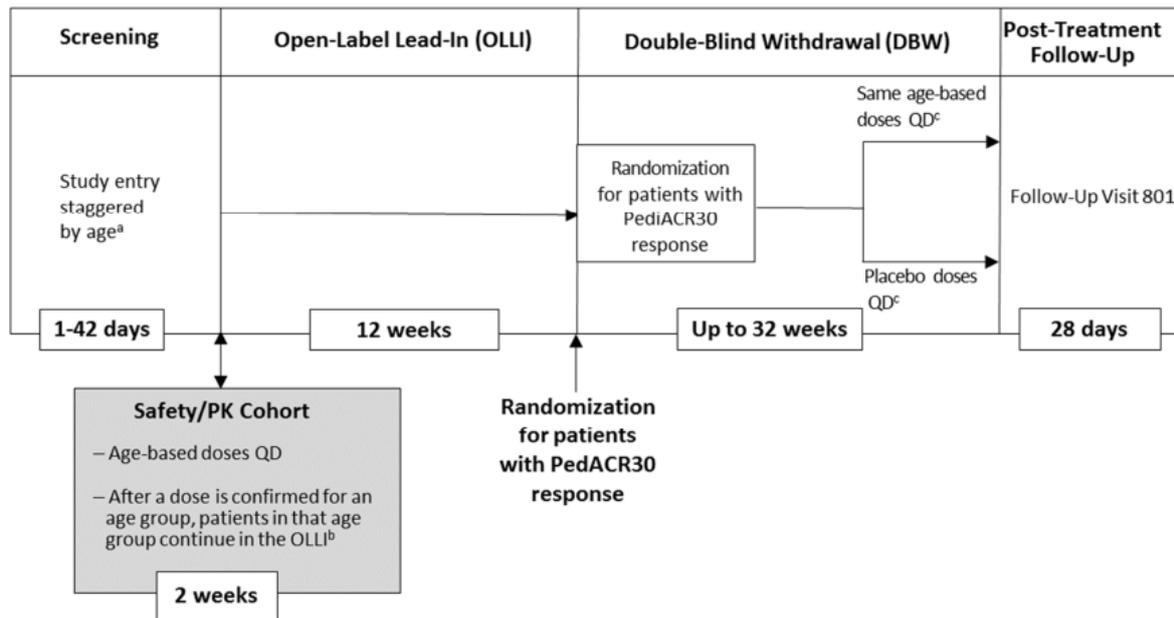
Bei Baricitinib handelt es sich um einen Vertreter der JAK-Inhibitoren, der bereits in anderen inflammatorischen Erkrankungen wie z.B. der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen eingesetzt wird. Die Wirkung von Baricitinib in der Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen resultiert aus einer Beeinflussung des JAK-STAT-Signalweges, welcher von inflammatorischen Zytokinen wie z.B. IL-6 genutzt wird, und einer direkten Inhibierung von JAK1 und JAK2, wodurch die Expression von TNF- $\alpha$  vermindert wird. Insgesamt werden durch Baricitinib verschiedene JIA-assoziierte Zytokin-vermittelte Reaktionen beeinflusst, welche die grundlegende Pathogenese der JIA bestimmen (siehe hierzu auch Modul 2).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib bei Patienten mit JIA wurde in der zulassungsbegründenden JAHV Studie untersucht.

***JAHV Studiendesign***

Die JAHV Studie war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie mit Withdrawal-Design. Haupteinschlusskriterien waren ein Alter von mindestens 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren, die Diagnose der JIA vom Subtyp pJIA, erweiterte oligoartikuläre JIA, EAA oder jPsA basierend auf den ILAR-Kriterien sowie ein unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit auf die Behandlung mit mindestens einem cDMARD oder bDMARD. Die Patienten mussten für mindestens 12 Wochen behandelt worden sein, bevor ein unzureichendes Ansprechen beurteilt werden konnte.

Die Studie untergliederte sich in eine Screening-Phase (1 – 42 Tage), eine 2-wöchige Safety/Pharmakokinetik (PK)-Phase, eine 12-wöchige Open-Label Lead-In (OLLI)-Phase, eine bis zu 32-wöchige doppelblinde Withdrawal-Phase und eine 28-tägige Post-Treatment Follow-up-Phase (siehe Abbildung 3-3).



Abbreviations: DBW = double-blind withdrawal; OLE = open-label extension; OLLI = open-label lead-in; PedACR30 = Pediatric American College of Rheumatology 30 criteria; PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily.

- Staggered approach to enrollment by age group (12 to <18 years, 9 to <12 years, 6 to <9 years, 2 to <6 years) will be implemented with older groups completing the safety/PK assessment period before younger groups are enrolled.
- Once the PK and safety profiles for an age group are confirmed, subsequent patients in that age group may enroll directly into the OLLI period. If the comparability assessment in the safety/PK period for an age group is inconsistent with baricitinib 4-mg exposures in adults with RA such that baricitinib dosage for the age group needs to be adjusted, the patients on the inconsistent dosage will discontinue the study and may enter the separate OLE study (JAHX).
- Patients who experience a disease flare during the DBW period will discontinue the study and may proceed directly to the separate OLE study (JAHX).

Abbildung 3-3: Darstellung des Studiendesigns der JAHV Studie

In der Safety/PK Phase erhielten die Patienten gemäß ihres Körpergewichts angepasste Dosen von Baricitinib über zwei Wochen, um die Pharmakokinetik und das Sicherheitsprofil zu untersuchen, und um einen Vergleich mit den Ergebnissen aus den Studien an erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) vorzunehmen. Im Anschluss traten die Patienten der JAHV Studie in die OLLI-Phase ein. In der OLLI-Phase erhielten die Patienten eine stabile, an das Körpergewicht angepasste Baricitinib-Dosis über 12 Wochen. Zu Woche 12 wurde das Ansprechen der Patienten anhand der Ped-ACR-30 Ansprechkriterien beurteilt. Das Ped-ACR-30-Ansprechen war definiert als  $\geq 30\%$ ige Verbesserung in mindestens drei der sechs Komponenten des Ped-ACR-Core-Sets gegenüber Baseline, ohne Verschlechterung in einer der Komponenten um mehr als 30% (siehe Tabelle 3-4).

Patienten mit Ped-ACR-30-Ansprechen zu Woche 12 wurden dann im Verhältnis 1:1 entweder einem Placebo-Arm oder dem Baricitinib-Arm randomisiert zugeordnet.

Die Baricitinib-Dosis betrug für Kinder und Jugendliche von 9 bis einschließlich 17 Jahren 4 mg Baricitinib einmal täglich, für Kinder von 2 bis einschließlich 8 Jahren 2 mg Baricitinib einmal täglich. Für Patienten unter 6 Jahren wurden die Tabletten in Wasser dispergiert und als Suspension eingenommen, für Patienten ab 6 bis unter 12 Jahren stand die Einnahme als Suspension als Option zur Wahl, Patienten ab 12 Jahren erhielten Tabletten.

Die begleitende Behandlung mit NSARs, Analgetika, Kortikosteroiden, MTX und anderen cDMARDs war – jeweils bei kontinuierlicher Anwendung – während der gesamten Studie erlaubt.

Die Behandlung erfolgte während der doppelblinden Withdrawal-Phase für bis zu 32 Wochen oder bis zum Krankheitsschub, je nachdem, was früher auftrat. Ein Krankheitsschub war definiert als  $\geq 30\%$ ige Verschlechterung in mindestens drei der sechs Komponenten des Ped-ACR-Core-Sets, wobei eine  $\geq 30\%$ ige Verbesserung in maximal einer der Komponenten des Core-Sets erlaubt war.

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Krankheitsschub (Definition siehe oben) ab dem Beginn der doppelblinden Withdrawal (DBW)-Phase bis zum Ende der DBW-Phase.

Das gewählte Studiendesign und der primäre Endpunkt sind weithin von den pädiatrischen Rheumatologen akzeptiert, und findet sich auch in vielen anderen pädiatrischen Studienprogrammen zur JIA wieder. Das randomisierte Withdrawal Design minimiert die Zeit, in der sich Patienten im Kontrollarm unter Placebo befinden. Außerdem können alle Patienten ihre Hintergrundtherapien bestehend aus NSARs, Analgetika, Kortikosteroiden und cDMARDs während der Studie fortsetzen.

#### *JAHV Studienergebnisse*

In die JAHV Studie wurden insgesamt 220 Patienten eingeschlossen. Davon sind 219 Patienten in die OLLI-Phase eingetreten: 143 Patienten hatten eine pJIA, 16 Patienten eine erweiterte oligoartikuläre JIA, 50 Patienten eine EAA und 10 Patienten eine jPsA.

Insgesamt erreichten 167 Patienten (76,3%) am Ende der OLLI-Phase ein Ped-ACR-30-Ansprechen. Von diesen gingen 163 Patienten in die DBW-Phase über, von denen 82 Patienten dem Baricitinib-Arm und 81 Patienten dem Placebo-Arm randomisiert zugeordnet wurden.

Mehr als zwei Drittel der Patienten war weiblich, das durchschnittliche Alter betrug ca. 13 Jahre, und knapp drei Viertel der Patienten war weiß.

In der nachfolgenden Tabelle 3-6 sind die Ergebnisse für die Endpunkte hinsichtlich der Krankheitsaktivität (z.B. Ped-ACR-Ansprechen) dargestellt.

Tabelle 3-6: Ergebnisse der JAHV Studie – Wirksamkeitsendpunkte zur Krankheitsaktivität

Endpunkt	Safety/PK- und OLLI-Phase Baricitinib n (%)	DBW-Phase	
		Placebo n (%)	Baricitinib n (%)
Zeit bis zum Krankheitsschub vom Beginn bis zum Ende der DBW-Phase	N/A	Median [95%-KI], in Wochen 27,14 [15,29; N/A]	Median [95%-KI], in Wochen N/A [N/A; N/A]
		HR <sup>a</sup> [95%-KI]: 0,241 [0,128; 0,453] p < 0,001 <sup>b</sup>	
Anteil der Patienten mit einen Krankheitsschub bis zum Ende der DBW-Phase	N/A	41 (50,6)	14 (17,1)
Ped-ACR-30-Ansprechrates bis zum Ende jeder Studienphase	167 (76,3)	31 (38,3)	55 (67,1)
Ped-ACR-50-Ansprechrates bis zum Ende jeder Studienphase	139 (63,5)	30 (37,0)	52 (63,4)
Ped-ACR-70-Ansprechrates bis zum Ende jeder Studienphase	101 (46,1)	29 (35,8)	44 (53,7)
Ped-ACR-90-Ansprechrates bis zum Ende jeder Studienphase	44 (20,1)	19 (23,5)	35 (42,7)
Ped-ACR-100-Ansprechrates bis zum Ende jeder Studienphase	23 (10,5)	13 (16,0)	24 (29,3)
Anteil der Patienten mit inaktiver Erkrankung (patientenberichtet) während jeder Studienphase	16 (7,3)	11 (13,6)	19 (23,2)
Anteil der Patienten mit minimaler Krankheitsaktivität (patientenberichtet) während jeder Studienphase	63 (28,8)	22 (27,2)	36 (43,9)
DBW: doppelblinded Withdrawal; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; HR: Hazard Ratio; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N/A: nicht zutreffend; OLLI: Open-Label Lead-In; Ped-ACR: Pediatric American College of Rheumatology; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; PK: Pharmakokinetik. a: Stratifiziert nach JIA-Kategorien (pJIA und oligoartikuläre JIA vs. EAA und jPsA). b: Basierend auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach JIA-Kategorien (pJIA und oligoartikuläre JIA vs. EAA und jPsA). Quelle: [81].			

Im Hinblick auf den primären Endpunkt war ein Krankheitsschub bei den mit Baricitinib behandelten Patienten statistisch signifikant weniger wahrscheinlich als bei den mit Placebo behandelten Patienten (Hazard Ratio [HR] = 0,241; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Krankheitsschub betrug 27,14 Wochen (95%-Konfidenzintervall [KI]: 15,29; nicht erreicht) im Placebo-Arm; im Baricitinib-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Krankheitsschub nicht erreicht.

Bis Woche 44 war bei 14 Patienten (17,1%) im Baricitinib-Arm und bei 41 Patienten (50,6%) im Placebo-Arm ein Krankheitsschub aufgetreten. Dieser Unterschied zugunsten von Baricitinib war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ); er zeigte sich bereits ab Woche 16 der DBW-Phase und blieb über die gesamte Dauer der DBW-Phase erhalten.

Während der DBW-Phase blieb die Ped-ACR-Ansprechrates unter Baricitinib hoch. Bezüglich des Ped-ACR-30, 50, 70 und 90-Ansprechens war der Unterschied zwischen Baricitinib und Placebo ab Woche 20 zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant; der unter Baricitinib am Ende der DBW-Phase beobachtete Anteil war mit 67,1% vergleichbar mit dem am Ende der OLLI-Phase beobachteten Anteil von 76,3%. Auch bezüglich der Anteile der Patienten mit inaktiver Erkrankung bzw. minimaler Krankheitsaktivität war unter Baricitinib numerisch höher als unter Placebo (11 Patienten [13,6%] vs. 19 Patienten [23,2%] bzw. 22 Patienten [27,2%] vs. 36 Patienten [43,9%]).

Im Rahmen der Subgruppenanalysen der DBW-Population wurden verschiedene Baseline-Charakteristika untersucht. Nachfolgend werden exemplarisch die Ergebnisse für die Subgruppe „JIA-Subtyp“ für den primären Endpunkt sowie das Ped-ACR-Ansprechen dargestellt. Hierbei wurden basierend auf der vergleichbaren Pathogenese zwei Cluster gebildet: ein Cluster umfasst die polyartikulär verlaufenden Formen (pJIA und erweiterte Oligoarthritis), das zweite Cluster umfasst die jPsA und die EAA (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Ergebnisse der JAHV Studie – Subgruppenanalyse des primären Endpunkts „Zeit bis zum Krankheitsschub“ sowie des PedACR-Ansprechens nach JIA-Subtyp

Endpunkt	Safety/PK- und OLLI-Phase Baricitinib n (%)	DBW-Phase	
		Placebo n (%)	Baricitinib n (%)
<b>pJIA und erweiterte oligoartikuläre JIA</b>			
N	159	58	62
Zeit bis zum Krankheitsschub vom Beginn bis zum Ende der DBW-Phase	---	HR = 0,228 $p < 0,001^b$	
Anteil der Patienten mit einem Krankheitsschub bis zum Ende der DBW-Phase	---	31 (53,4)	11 (17,7)
Ped-ACR-30-Ansprechrates <sup>a</sup>	43 (71,7)	---	---
Ped-ACR-50-Ansprechrates <sup>a</sup>	39 (65,0)	---	---
Ped-ACR-70-Ansprechrates <sup>a</sup>	29 (48,3)	---	---
Ped-ACR-90-Ansprechrates <sup>a</sup>	14 (23,3)	---	---
Ped-ACR-100-Ansprechrates <sup>a</sup>	10 (16,7)	---	---

Endpunkt	Safety/PK- und OLLI-Phase Baricitinib n (%)	DBW-Phase	
		Placebo n (%)	Baricitinib n (%)
<b>EAA und jPsA</b>			
N	60	23	20
Zeit bis zum Krankheitsschub vom Beginn bis zum Ende der DBW-Phase	---	HR = 0,330 <sup>b</sup> p = 0,072	
Anteil der Patienten mit einem Krankheitsschub bis zum Ende der DBW-Phase	---	10 (43,5)	3 (15,0)
Ped-ACR-30-Ansprechrates <sup>a</sup>	124 (78,0)	---	---
Ped-ACR-50-Ansprechrates <sup>a</sup>	100 (62,9)	---	---
Ped-ACR-70-Ansprechrates <sup>a</sup>	72 (45,3)	---	---
Ped-ACR-90-Ansprechrates <sup>a</sup>	30 (18,9)	---	---
Ped-ACR-100-Ansprechrates <sup>a</sup>	13 (8,2)	---	---
DBW: doppelblinder Withdrawal; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; HR: Hazard Ratio; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OLLI: Open-Label Lead-In; Ped-ACR: Pediatric American College of Rheumatology; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; PK: Pharmakokinetik. a: Non-Responder-Imputation. b: Zweiseitiger Log-Rank-Test. Quelle: [81].			

Die Kaplan-Meier-Schätzer für die Zeit bis zum Krankheitsschub sowie der Anteil der Patienten mit einem Krankheitsschub zu Woche 44 waren zum Vorteil für Baricitinib im Vergleich zu Placebo konsistent mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation.

Des Weiteren zeigten sich relevante und statistisch signifikante Vorteile für Baricitinib ggü. Placebo für die Veränderung des physischen Summenscores (Mittelwert der kleinsten Quadrate [least squares means, LSM] Differenz: 6,04 [Standardfehler (standard error, SE): 2,270]; 95%-KI: [1,55; 10,52]; p = 0,009) sowie der Veränderung des JADAS-27 Scores (LSM Differenz: -4,33 [SE: 1,328]; 95%-KI: [-6,95; -1,70]; p = 0,001) und der Veränderung des CHAQ Schmerzscores (LSM Differenz: -12,97 [SE: 4,262]; 95%-KI: [-21,39; -4,55]; p = 0,003). Dies zeigt den positiven Einfluss der Wirkung von Baricitinib auf die Verringerung der Krankheitsaktivität und wichtiger Krankheitssymptome sowie die Verbesserung der Lebensqualität. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Ergebnisse der JAHV Studie – Weitere Wirksamkeitsendpunkte

Endpunkt – Jeweils mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 12 (OLLI-Phase) bzw. Woche 44 (DBW-Phase)	Safety/PK- und OLLI-Phase Baricitinib n LSM (SE) <sup>a</sup>	DBW-Phase <sup>a</sup>	
		Placebo n LSM (SE)	Baricitinib n LSM (SE)
Physischer Summenscore des CHQ-PF50	213 13,07 (0,86)	79 10,46 (1,7)	82 16,50 (1,7)
		LSM Differenz (SE) vs. Placebo: 6,04 (2,270) 95 %-KI vs. Placebo: [1,55; 10,52] p-Wert vs. Placebo: 0,009	
Psychosozialer Summenscore des CHQ-PF50	213 5,45 (0,55)	79 4,73 (1,1)	82 6,09 (1,1)
Caregiver-Bewertung der Familienaktivitäten (CHQ-PF50)	213 10,97 (1,19)	79 9,50 (2,1)	82 14,06 (2,2)
Caregiver-Bewertung des Familienzusammenhalts (CHQ-PF50)	213 4,53 (1,07)	79 0,75 (2,4)	82 5,97 (2,4)
Einfluss auf die Eltern – Zeit (CHQ-PF50)	213 12,31 (1,63)	79 12,83 (2,7)	82 16,51 (2,8)
Einfluss auf die Eltern – Emotionen (CHQ-PF50)	213 18,94 (1,71)	79 16,18 (3,0)	82 20,94 (3,1)
JADAS-27	212 -12,37 (0,5)	78 -9,91 (1,0)	80 -14,24 (1,0)
		LSM Differenz (SE) vs. Placebo: -4,33 (1,328) 95 %-KI vs. Placebo: [-6,95; -1,70] p-Wert vs. Placebo: 0,001	
CHAQ Schmerzscore (Schwere)	215 -25,15 (1,6)	79 -16,68 (3,2)	82 -29,65 (3,3)
		LSM Differenz (SE) vs. Placebo: -12,97 (4,262) 95 %-KI vs. Placebo: [-21,39; -4,55] p-Wert vs. Placebo: 0,003	
PASI-Score <sup>b</sup>	10 -0,65 (0,3)	3 -0,79 (0,4)	4 -1,14 (0,3)
SPARCC-Score <sup>c</sup>	58 -1,02 (0,3)	22 -1,95 (0,2)	19 -1,51 (0,3)
JSpADA-Score <sup>c</sup>	53 -1,21 (0,2)	18 -1,47 (0,3)	15 -2,56 (0,3)

Endpunkt – Jeweils mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 12 (OLLI-Phase) bzw. Woche 44 (DBW-Phase)	Safety/PK- und OLLI-Phase Baricitinib n LSM (SE) <sup>a</sup>	DBW-Phase <sup>a</sup>	
		Placebo n LSM (SE)	Baricitinib n LSM (SE)
<p>CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; CHQ-PF50: Child Health Questionnaire-Parent Form 50; DBW: doppelblindes Withdrawal; EAA: Entesitis-assoziierte Arthritis; JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; JSpADA: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LSM: Mittelwert der kleinsten Quadrate; n: Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert; OLLI: Open-Label Lead-In; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Ped-ACR: Pediatric American College of Rheumatology; PK: Pharmakokinetik; SE: Standardfehler; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.</p> <p>a: Alle statistischen Auswertungen beinhalten eine Imputation mittels LOCF.  b: Nur für Patienten mit jPsA.  c: Nur für Patienten mit EAA oder jPsA.  Quelle: [81].</p>			

Das Sicherheitsprofil stimmt im Wesentlichen mit dem im Rahmen der Studien an erwachsenen Patienten mit RA und atopischer Dermatitis (AtD) beobachteten Sicherheitsprofil überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Im Rahmen der DBW-Phase der JAHV Studie wurden als häufige unerwünschte Ereignisse Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Arthralgie berichtet. Hierbei handelt es sich durchweg um bekannte unerwünschte Ereignisse des etablierten Sicherheitsprofils von Baricitinib. Insgesamt waren die meisten beobachteten Ereignisse von leichter oder mittelschwerer Ausprägung und die Inzidenzraten von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren zwischen dem Baricitinib- und dem Placebo-Arm vergleichbar. Es brachen auch in beiden Studienarmen nur wenige Patienten die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen dauerhaft ab. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der JAHV Studie zur Sicherheit findet sich in Tabelle 3-9.

Tabelle 3-9: Ergebnisse der JAHV Studie – Sicherheit

Endpunkt	Safety/PK- und OLLI-Phase Baricitinib	DBW-Phase	
		Placebo	Baricitinib
<b>N</b>	<b>220</b>	<b>81</b>	<b>82</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%) [EAIR <sup>a</sup>]</b>	<b>n (%) [EAIR <sup>a</sup>]</b>
Patienten mit $\geq 1$ UE	126 (57,3)	38 (46,9) [214,6]	54 (65,9) [254,7]
UEs nach Schweregrad <sup>b</sup>			
Leicht	83 (37,7)	24 (29,6) [107,1]	31 (37,8) [98,2]
Mittelschwer	39 (17,7)	12 (14,8) [45,4]	21 (25,6) [60,8]
Schwer	4 (1,8)	2 (2,5) [6,8]	2 (2,4) [4,8]
Todesfälle	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SUEs	6 (2,7)	3 (3,7) [10,2]	4 (4,9) [9,7]

Endpunkt	Safety/PK- und OLLI-Phase Baricitinib	DBW-Phase	
		Placebo	Baricitinib
N	220	81	82
	n (%)	n (%) [EAIR <sup>a</sup> ]	n (%) [EAIR <sup>a</sup> ]
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	2 (0,9) <sup>c</sup>	2 (2,5) [6,8]	1 (1,2) <sup>c</sup> [2,4]
<p>DBW: doppelblindes Withdrawal; EAIR: Expositions-adjustierte Inzidenzrate; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N/A: nicht zutreffend; OLLI: Open-Label Lead-In; PK: Pharmakokinetik; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a: Die Inzidenzrate entspricht der Expositions-adjustierten Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre unter Risiko.</p> <p>b: Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses werden mit dem höchsten Schweregrad gezählt.</p> <p>c: Ein Patient brach die Einnahme der Studienmedikation während der DBW-Phase aufgrund von anhaltenden Kopfschmerzen ab (Schweregrad: leicht), die später zu einer Hospitalisierung führten. Obwohl der Therapieabbruch in der DBW-Phase stattfand, berichtete das Studienzentrum den Therapieabbruch als im Rahmen der PK/OLLI-Phase beobachtet, da das UE zuerst in dieser Studienphase berichtet wurde.</p> <p>Quelle: [81].</p>			

Zusammengefasst zeigt sich Baricitinib als wirksame Therapieoption für Patienten mit JIA, die unzureichend auf cDMARD und bDMARD angesprochen haben. Unter Baricitinib wurde die Zeit bis zum nächsten Krankheitsschub ggü. Placebo statistisch signifikant verlängert. Auch der Anteil der Patienten mit inaktiver Erkrankung bzw. minimaler Krankheitsaktivität war unter Baricitinib numerisch höher als unter Placebo. Unerwünschte Ereignisse waren in der Regel von leichter oder mittelschwerer Ausprägung und sind mit medizinischen Maßnahmen gut handhabbar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Aufgrund der im hier relevanten Anwendungsgebiet seit 2021 bzw. 2022 vorliegenden Zulassungen von Tofacitinib (für die polyartikulär verlaufende JIA und die jPsA) und Secukinumab (für die EAA und die jPsA) liegen aktuelle G-BA Beschlüsse mit entsprechenden Angaben zur Patientenpopulation vor [82-84]. Für beide Wirkstoffe basiert die Herleitung der Patientenzahlen auf umfangreichen Kassendatenanalysen basierend auf der Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) und beziehen sich auf das Berichtsjahr 2018. Da nicht von einer relevanten Änderung der Prävalenz oder Inzidenz innerhalb der letzten fünf Jahre ausgegangen wird, werden diese Angaben unmittelbar zur Ableitung der Patientenzahlen verwendet. Die in den vorliegenden Unterlagen dargestellten Patientenzahlen liegen innerhalb eines gemäß der verfügbaren Literatur nachvollziehbaren Rahmen. Daher werden diese Angaben als Grundlage für die Herleitung der Angaben zur Prävalenz und Inzidenz verwendet.

Für die **polyartikulär verlaufende JIA** wurden als Basis der G-BA Beschluss von Tofacitinib sowie das entsprechend im Rahmen der Nutzenbewertung eingereichte Modul 3A verwendet [82; 85]. Die Herleitungen für die **EAA** und die **jPsA** basieren auf den G-BA Beschlüssen und den Modulen 3F bzw. 3G von Secukinumab [83; 84; 86; 87]. Das Nutzenbewertungsverfahren für Secukinumab in der jPsA ist zeitlich gesehen das aktuellere Verfahren, so dass dieses entsprechend als Grundlage herangezogen wurde.

Die nachfolgenden Berechnungen wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Prozentzahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Angaben zu Patienten werden als ganze Zahlen abgebildet.

## Prävalenz

Basierend auf dem zugelassenen Anwendungsgebiet kommen für eine Behandlung mit Baricitinib Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren in Frage [88]. Zur Bestimmung dieser Grundgesamtheit in Deutschland werden die zuletzt verfügbaren Zahlen zur Bevölkerungsgröße herangezogen. Gemäß des Statistischen Bundesamts beläuft sich der deutsche Bevölkerungsstand für die 2- bis 17-Jährigen (basierend auf der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011) im Jahr 2021 auf 12.291.210 Einwohner (Stand: 31. Dezember 2021) [89].

### *Polyartikulär verlaufende juvenile idiopathische Arthritis*

Ausgangspunkt für die Berechnungen zur Prävalenz ist der im Modul 3A von Tofacitinib berichtete Wert von 46,08 Fällen pro 100.000 Einwohner [85]. Dieser wird unmittelbar auf die oben berichteten Bevölkerungszahlen angewendet (2- bis 17-jährige Einwohner in Deutschland im Jahr 2021: 12.291.210) [89]. Basierend auf diesen Angaben ergibt sich für das Jahr 2021 eine Prävalenz von 5.664 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA. Die Herleitung ist in Tabelle 3-10 und in der beigefügten Excel-Tabelle dargestellt [90].

Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter polyartikulär verlaufender JIA in Deutschland

<b>Population</b>	<b>Anzahl Deutsche Bevölkerung 2021</b>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren	12.291.210 <sup>a</sup>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter polyartikulär verlaufender JIA	5.664 (12.291.210 x 46,08/100.000 <sup>b</sup> )
JIA: juvenile idiopathische Arthritis. a: Bevölkerungsstand in Deutschland am 31. Dezember 2021 [89]. b: Prävalenzangabe basierend auf Modul 3A Tofacitinib [85].	

### *Enthesitis-assoziierte Arthritis*

Die Berechnungen zur Prävalenz für die EAA basieren auf den Angaben im Modul 3F von Secukinumab [86]. In einem ersten Schritt wurde hier mit Hilfe einer InGef-Datenbankanalyse die allgemeine Prävalenz der JIA ermittelt; diese beträgt 0,15%. Für die Bestimmung der Prävalenz der EAA wurden als relevante Quellen die systematische Übersichtsarbeit von Thierry *et al.* zur Prävalenz und Inzidenz der JIA (2014) sowie der Bericht zur Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums von Minden *et al.* (2019) eingeschlossen [86; 91]. Aus diesen Quellen geht eine Prävalenz der EAA bezogen auf die JIA von 10% (Thierry *et al.*) bzw. 12,7% (Minden *et al.*) hervor. Unter Berücksichtigung dieser Prävalenzen ergibt sich eine Spanne von 0,0149 bis 0,0189% für die Prävalenz von EAA

bezogen auf die Gesamtbevölkerung. Diese Spanne wird unmittelbar auf die oben berichteten Bevölkerungszahlen angewendet (2- bis 17-jährige Einwohner in Deutschland im Jahr 2021: 12.291.210) [89]. Basierend auf diesen Angaben ergibt sich für das Jahr 2021 eine Prävalenz von 1.832 bis 2.326 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit EAA. Die Herleitung ist in Tabelle 3-11 und in der beigefügten Excel-Tabelle dargestellt [90].

Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter EAA in Deutschland

Population	Anzahl Deutsche Bevölkerung 2021	
	Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren	12.291.210 <sup>a</sup>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter EAA	<i>Untere Spanne</i>	<i>Obere Spanne</i>
	1.832 (12.291.210 x 0,000149 <sup>b</sup> )	2.326 (12.291.210 x 0,000189 <sup>b</sup> )
EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis.		
a: Bevölkerungsstand in Deutschland am 31. Dezember 2021 [89].		
b: Prävalenzangabe basierend auf Modul 3F Secukinumab [86].		

### ***Juvenile Psoriasis-Arthritis***

Die Berechnungen zur Prävalenz für die jPsA basieren auf den Angaben im Modul 3G von Secukinumab [87]. In einem ersten Schritt wurde analog zur EAA mit Hilfe einer InGef-Datenbankanalyse die allgemeine Prävalenz der JIA ermittelt; diese beträgt 0,15%. Für die Bestimmung der Prävalenz der jPsA wurden als relevante Quellen ebenfalls die systematische Übersichtsarbeit von Thierry *et al.* zur Prävalenz und Inzidenz der JIA (2014) sowie der Bericht zur Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums von Minden *et al.* (2019) eingeschlossen [87; 91]. Aus diesen Quellen geht eine Prävalenz der jPsA bezogen auf die JIA von 3,3% (Thierry *et al.*) bzw. 5,6% (Minden *et al.*) hervor. Unter Berücksichtigung dieser Prävalenzen ergibt sich eine Spanne von 0,005 bis 0,008% für die Prävalenz von jPsA bezogen auf die Gesamtbevölkerung. Diese Spanne wird unmittelbar auf die oben berichteten Bevölkerungszahlen angewendet (2- bis 17-jährige Einwohner in Deutschland im Jahr 2021: 12.291.210) [89]. Basierend auf diesen Angaben ergibt sich für das Jahr 2021 eine Prävalenz von 605 bis 1.026 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit jPsA. Die Herleitung ist in Tabelle 3-12 und in der beigefügten Excel-Tabelle dargestellt [90].

Tabelle 3-12: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter jPsA in Deutschland

<b>Population</b>	<b>Anzahl Deutsche Bevölkerung 2021</b>	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren	12.291.210 <sup>a</sup>	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter jPsA	<i>Untere Spanne</i>	<i>Obere Spanne</i>
	605 (12.291.210 x 0,00005 <sup>b</sup> )	1.026 (12.291.210 x 0,00008 <sup>b</sup> )
jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis. a: Bevölkerungsstand in Deutschland am 31. Dezember 2021 [89]. b: Prävalenzangabe basierend auf Modul 3G Secukinumab [87].		

### Inzidenz

Basierend auf dem zugelassenen Anwendungsgebiet kommen für eine Behandlung mit Baricitinib Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren in Frage [88]. Um jedoch zu berücksichtigen, dass ein Auftreten der JIA definitionsgemäß spätestens mit dem 15. Lebensjahr erfolgen muss, wird für die Berechnung der Inzidenz auf die entsprechenden Angaben der 2- bis 15-Jährigen zurückgegriffen, um hier eine Überschätzung zu vermeiden. Zur Bestimmung dieser Grundgesamtheit in Deutschland werden die zuletzt verfügbaren Zahlen zur Bevölkerungsgröße herangezogen. Gemäß des Statistischen Bundesamts beläuft sich der deutsche Bevölkerungsstand für die 2- bis 15-Jährigen (basierend auf der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011) im Jahr 2021 auf 10.744.904 Bewohner (Stand: 31. Dezember 2021) [89].

### *Polyartikulär verlaufende juvenile idiopathische Arthritis*

Ausgangspunkt für die Berechnungen zur Inzidenz ist der im Modul 3A von Tofacitinib berichtete Wert von 12,75 Fällen pro 100.000 Einwohner [85]. Dieser wird unmittelbar auf die oben berichteten Bevölkerungszahlen angewendet (2- bis 15-jährige Einwohner in Deutschland im Jahr 2021: 10.744.904) [89]. Basierend auf diesen Angaben ergibt sich für das Jahr 2021 eine Inzidenz von 1.371 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA. Die Herleitung ist in Tabelle 3-13 und in der beigefügten Excel-Tabelle dargestellt [90].

Tabelle 3-13: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter polyartikulär verlaufender JIA in Deutschland

<b>Population</b>	<b>Anzahl Deutsche Bevölkerung 2021</b>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren	10.744.904 <sup>a</sup>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter polyartikulär verlaufender JIA	1.371 (10.744.904 x 12,75/100.000 <sup>b</sup> )
JIA: juvenile idiopathische Arthritis. a: Bevölkerungsstand in Deutschland am 31. Dezember 2021 [89]. b: Inzidenzangabe basierend auf Modul 3A Tofacitinib [85].	

### ***Enthesitis-assoziierte Arthritis***

Die Berechnungen zur Inzidenz für die EAA basieren auf den Angaben im Modul 3F von Secukinumab [86]. Mit Hilfe einer InGef-Datenbankanalyse wurde die allgemeine Inzidenz der JIA ermittelt; diese beträgt 0,03%. Die Inzidenz für die EAA bezogen auf die deutsche Bevölkerung wurde im Modul 3F nicht berichtet. Es wird jedoch basierend auf der systematischen Übersichtsarbeit von Thierry *et al.* (2014) eine Inzidenz der EAA von 0,007% aufgeführt [91]. Diese Inzidenz wird unmittelbar auf die oben berichteten Bevölkerungszahlen angewendet (2- bis 15-jährige Einwohner in Deutschland im Jahr 2021: 10.744.904) [89]. Basierend auf diesen Angaben ergibt sich für das Jahr 2021 eine Inzidenz von 753 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit EAA. Die Herleitung ist in Tabelle 3-14 und in der beigefügten Excel-Tabelle dargestellt [90].

Tabelle 3-14: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter EAA in Deutschland

<b>Population</b>	<b>Anzahl Deutsche Bevölkerung 2021</b>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren	10.744.904 <sup>a</sup>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter EAA	753 (10.744.904 x 0,00007 <sup>b</sup> )
EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis. a: Bevölkerungsstand in Deutschland am 31. Dezember 2021 [89]. b: Inzidenzangabe basierend auf Thierry <i>et al.</i> (2014) [91].	

**Juvenile Psoriasis-Arthritis**

Die Berechnungen zur Inzidenz für die jPsA basieren auf den Angaben im Modul 3G von Secukinumab [87]. Mit Hilfe einer InGef-Datenbankanalyse wurde die allgemeine Inzidenz der JIA ermittelt; diese beträgt 0,03%. Die Inzidenz für die jPsA bezogen auf die deutsche Bevölkerung wurde im Modul 3G nicht berichtet. Es wird jedoch basierend auf der systematischen Übersichtsarbeit von Thierry *et al.* (2014) eine Inzidenz der jPsA von 0,0004% aufgeführt [91]. Diese Inzidenz wird unmittelbar auf die oben berichteten Bevölkerungszahlen angewendet (2- bis 15-jährige Einwohner in Deutschland im Jahr 2021: 10.744.904) [89]. Basierend auf diesen Angaben ergibt sich für das Jahr 2021 eine Inzidenz von 43 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit jPsA. Die Herleitung ist in Tabelle 3-15 und in der beigefügten Excel-Tabelle dargestellt [90].

Tabelle 3-15: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter jPsA in Deutschland

<b>Population</b>	<b>Anzahl Deutsche Bevölkerung 2021</b>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren	10.744.904 <sup>a</sup>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren mit neu diagnostizierter jPsA	43 (10.744.904 x 0,000004 <sup>b</sup> )
jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis. a: Bevölkerungsstand in Deutschland am 31. Dezember 2021 [89]. b: Inzidenzangabe basierend auf Thierry <i>et al.</i> (2014) [91].	

**Relevante Unterschiede in Bezug auf Alter und Geschlecht**

Insgesamt zeigen die vorliegenden Informationen aus den InGef-Datenbankanalysen bzw. den Modulen 3 zu Tofacitinib und Secukinumab das einheitliche Bild, dass die JIA bzw. deren Subtypen tendenziell häufiger bei Mädchen/weiblichen Jugendlichen als bei Jungen/männlichen Jugendlichen auftreten. Auch bezüglich des Alters konnten hier Unterschiede in der Prävalenz und Inzidenz festgestellt werden: Mit steigendem Alter steigt auch die Häufigkeit des Auftretens der JIA bzw. von deren Subtypen an [85-87].

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

Aus den vorliegenden Informationen ist kein eindeutiger Trend für eine Ab- oder Zunahme der Prävalenz oder Inzidenz ableitbar [85-87]. Daher werden die bereits bekannten Prävalenzen und Inzidenzen verwendet und auf die Prognose der Veränderungen der deutschen Gesamtbevölkerung des Statistisches Bundesamts angewendet [89]. Da die bisherigen Angaben auf dem Jahr 2021 beruhen, wird zunächst auf das Jahr 2023 extrapoliert, so dass insgesamt Daten bis zum Jahr 2028 dargestellt werden (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Prognose der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung der JIA nach Subtypen bei Kindern und Jugendlichen von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren

Parameter	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Bevölkerungsgröße Kinder und Jugendliche von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren in Deutschland <sup>a</sup>	12.739.400	12.794.300	12.829.000	12.850.900	12.884.400	12.899.000
Bevölkerungsgröße Kinder und Jugendliche von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren in Deutschland <sup>b</sup>	11.194.500	11.220.000	11.259.100	11.281.400	11.315.100	11.324.600
<b>Polyartikulär verlaufende JIA</b>						
Prävalente Kinder und Jugendliche von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren <sup>c</sup>	5.871	5.896	5.912	5.922	5.938	5.945
Inzidente Kinder und Jugendliche von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren <sup>c</sup>	1.428	1.431	1.436	1.439	1.443	1.445
<b>EAA</b>						
Prävalente Kinder und Jugendliche von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren <sup>c</sup>	1.899 – 2.411	1.907 – 2.422	1.912 – 2.428	1.915 – 2.432	1.920 – 2.439	1.922 – 2.441
Inzidente Kinder und Jugendliche von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren <sup>c</sup>	784	786	789	790	793	793

Parameter	2023	2024	2025	2026	2027	2028
<b>jPsA</b>						
Prävalente Kinder und Jugendliche von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren <sup>c</sup>	627 – 1.063	630 – 1.068	631 – 1.071	632 – 1.073	634 – 1.076	635 – 1.077
Inzidente Kinder und Jugendliche von 2 Jahren bis einschließlich 15 Jahren <sup>c</sup>	45	45	46	46	46	46
<p>EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis.</p> <p>a: Prognose der Bevölkerungsentwicklung Deutschlands in den Altersgruppen 2 Jahre bis einschließlich 17 Jahre unter Zugrundelegung der neun Hauptvarianten der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung durch das Statistische Bundesamt; Basis für die Berechnung der Prävalenz [89].</p> <p>b: Prognose der Bevölkerungsentwicklung Deutschlands in den Altersgruppen 2 Jahre bis einschließlich 15 Jahre unter Zugrundelegung der neun Hauptvarianten der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung durch das Statistische Bundesamt; Basis für die Berechnung der Prävalenz [89].</p> <p>c: Eigene Berechnung [90].</p>						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
<b>Baricitinib</b>		
Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika- naiv <sup>a</sup>	1.151	1.017
Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika- erfahren <sup>b</sup>	443	391
Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>	345 – 437	305 – 387
Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>	161 – 273	142 – 241
bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis- Arthritis; MTX: Methotrexat. a: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX. b: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs. c: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

### **Polyartikulär verlaufende juvenile idiopathische Arthritis**

Ausgangspunkt für die weitere Ableitung der Patienten in der Zielpopulation sind die Angaben zur Prävalenz in Tabelle 3-10. Bei der dort dargestellten Prävalenz handelt es sich die Gesamtprävalenz der polyartikulär verlaufenden JIA. Von der Zulassung von Baricitinib umfasst sind jedoch nur Patienten, die bereits unzureichend auf eine oder mehrere vorangegangene herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In der weiteren Ableitung ist außerdem zu berücksichtigen, dass

der G-BA die polyartikulär verlaufende JIA in zwei Teilanwendungsgebiete unterteilt hat – Patienten, die bezüglich einer Therapie mit Biologika naiv sind (Biologika-naiv), sowie Patienten, die bereits mit mindestens einem Biologikum behandelt wurden (Biologika-erfahren) [48]. Zu diesem Zweck wurde mittels der bereits erwähnten InGef-Datenbankanalyse eine Prävalenz für Biologika-naive Patienten (20,31%) sowie für Biologika-erfahrene Patienten (7,81%) ermittelt [85]. Diese Prävalenzen werden auf die allgemeine Prävalenz der polyartikulär verlaufenden JIA angewendet. Hieraus resultieren Patientenzahlen von 1.151 (Biologika-naiv) bzw. 443 (Biologika-erfahren) Patienten. Für die finale Herleitung der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird basierend auf den Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ein Anteil an GKV-Versicherten von 88,37% angenommen [92]. Es ergeben sich daraus 1.017 (Biologika-naiv) bzw. 391 (Biologika-erfahren) Patienten in der Zielpopulation in der GKV (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA in der GKV-Zielpopulation

<b>Population</b>	<b>Anzahl Deutsche Bevölkerung 2021</b>
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter polyartikulär verlaufender JIA	5.664
<b>Biologika-naiv <sup>a</sup></b>	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter polyartikulär verlaufender JIA	1.151 (5.664 x 0,2031 <sup>c</sup> )
Bevölkerung GKV-Versicherte im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter polyartikulär verlaufender JIA	1.017 (1.151 x 0,8837 <sup>d</sup> )
<b>Biologika-erfahren <sup>b</sup></b>	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter polyartikulär verlaufender JIA	443 (5.664 x 0,0781 <sup>c</sup> )
Bevölkerung GKV-Versicherte im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter polyartikulär verlaufender JIA	391 (443 x 0,8837 <sup>d</sup> )

<b>Population</b>	<b>Anzahl Deutsche Bevölkerung 2021</b>
<p>bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; cDMARD: herkömmlich synthetischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JIA: juvenile idiopathische Arthritis.</p> <p>a: Bisher nicht mit einem bDMARD vorbehandelt, aber unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem cDMARD.</p> <p>b: Mit mindestens einem bDMARD vorbehandelt, auf das der Patient unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen hat.</p> <p>c: Prävalenzangabe basierend auf Modul 3A Tofacitinib [85].</p> <p>d: Gemäß Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [92].</p>	

### Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Angaben zur Prävalenz in Tabelle 3-11 bilden die Basis für die Ableitung der Patienten in der GKV-Zielpopulation. Diese Angaben stellen die Gesamtprävalenz der EAA dar. Für die genauere Definition der Zielpopulation ist zu berücksichtigen, dass die Patienten an einer aktiven EAA erkrankt sein mussten und bereits unzureichend auf eine vorherige herkömmlich synthetische oder biologische Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Entsprechende Angaben wurden dem Bericht zur Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums von Minden *et al.* (2019) entnommen [86]. In einem ersten Schritt wird der dort berichtete Anteil für Patienten mit aktiver EEA von 65% auf die bereits ermittelte Prävalenz angewendet. Es ergibt sich eine Spanne von 1.191 – 1.512 Patienten mit aktiver EAA. Ein unzureichendes Ansprechen auf cDMARDs wird für einen Anteil von 28,9% der Patienten berichtet. Unter Berücksichtigung dieses Anteils resultiert eine Spanne von 345 – 437 Patienten mit aktiver EAA und unzureichendem Ansprechen auf cDMARDs. Da für die Anwendung von bDMARDs ein vorheriges unzureichendes Ansprechen auf oder eine Unverträglichkeit gegenüber cDMARDs vorausgesetzt wird, handelt es sich bei dieser Spanne um die größtmögliche Anzahl an Patienten in der hier relevanten Zielpopulationen. Da der G-BA diese Population ebenfalls nicht weiter unterteilt hat, werden keine separaten Angaben für Patienten, die unzureichend auf bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, gemacht [49]. Für die finale Herleitung der GKV-Zielpopulation wird basierend auf den Angaben des BMG ein Anteil an GKV-Versicherten von 88,37% angenommen [92]. Es ergeben sich daraus 305 – 387 Patienten in der Zielpopulation in der GKV (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit EAA in der GKV-Zielpopulation

<b>Population</b>	<b>Anzahl Deutsche Bevölkerung 2021</b>	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter EAA	1.832 – 2.326	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter EAA – aktiver Verlauf	1.191 (1.832 x 0,65 <sup>b</sup> )	1.512 (2.326 x 0,65 <sup>b</sup> )
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter EAA – aktiver Verlauf und unzureichendes Ansprechen auf cDMARDs <sup>a</sup>	345 (1.191 x 0,289 <sup>b</sup> )	437 (1.512 x 0,289 <sup>b</sup> )
Bevölkerung GKV-Versicherte im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter EAA – aktiver Verlauf und unzureichendes Ansprechen auf cDMARDs <sup>a</sup>	305 (345 x 0,8837 <sup>c</sup> )	387 (437 x 0,8837 <sup>c</sup> )
bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; cDMARD: herkömmlich synthetischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung. a: Da für die Anwendung von bDMARDs ein vorheriges unzureichendes Ansprechen auf oder eine Unverträglichkeit gegenüber cDMARDs vorausgesetzt wird, handelt es sich bei dieser Spanne um die größtmögliche Anzahl an Patienten in der hier relevanten Zielpopulationen. b: Prävalenzangabe basierend auf Minden <i>et al.</i> (2019) [86]. c: Gemäß Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [92].		

### Juvenile Psoriasis-Arthritis

Die Ableitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation basiert auf den Angaben zur Prävalenz in Tabelle 3-12. Bei diesen Angaben handelt es sich um die Gesamtprävalenz der jPsA. Für die genauere Definition der Zielpopulation ist zu berücksichtigen, dass die Patienten an einer aktiven jPsA erkrankt sein mussten und bereits unzureichend auf eine vorherige herkömmlich synthetische oder biologische Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Entsprechende Angaben wurden analog zur Herleitung der Patientenzahlen für die EAA dem Bericht zur Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums von Minden *et al.* (2019) entnommen [87]. In einem ersten Schritt wird der dort berichtete Anteil für Patienten mit aktiver jPsA von 74% auf die bereits ermittelte Prävalenz angewendet. Es ergibt sich eine Spanne von 448 – 759 Patienten mit aktiver jPsA. Ein unzureichendes Ansprechen auf cDMARDs wird für einen Anteil von 35,9% der Patienten berichtet. Unter Berücksichtigung dieses Anteils resultiert eine Spanne von 161 – 273 Patienten mit aktiver

jPsA und unzureichendem Ansprechen auf cDMARDs. Da für die Anwendung von bDMARDs ein vorheriges unzureichendes Ansprechen auf oder eine Unverträglichkeit gegenüber cDMARDs vorausgesetzt wird, handelt es sich bei dieser Spanne um die größtmögliche Anzahl an Patienten in der hier relevanten Zielpopulationen. Da der G-BA diese Population ebenfalls nicht weiter unterteilt hat, werden keine separaten Angaben für Patienten, die unzureichend auf bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, gemacht [50]. Für die finale Herleitung der GKV-Zielpopulation wird basierend auf den Angaben des BMG ein Anteil an GKV-Versicherten von 88,37% angenommen [92]. Es ergeben sich daraus 142 – 241 Patienten in der Zielpopulation in der GKV (siehe Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Herleitung der Anzahl von Patienten im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit jPsA in der GKV-Zielpopulation

<b>Population</b>	<b>Anzahl Deutsche Bevölkerung 2021</b>	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter jPsA	605 – 1.026	
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter jPsA – aktiver Verlauf	448 (605 x 0,74 <sup>b</sup> )	907 (1.026 x 0,74 <sup>b</sup> )
Bevölkerung Deutschlands im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter jPsA – aktiver Verlauf und unzureichendes Ansprechen auf cDMARDs <sup>a</sup>	161 (448 x 0,359 <sup>b</sup> )	273 (907 x 0,359 <sup>b</sup> )
Bevölkerung GKV-Versicherte im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren mit diagnostizierter jPsA – aktiver Verlauf und unzureichendes Ansprechen auf cDMARDs <sup>a</sup>	142 (161 x 0,8837 <sup>c</sup> )	241 (273 x 0,8837 <sup>c</sup> )
bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; cDMARD: herkömmlich synthetische krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis. a: Da für die Anwendung von bDMARDs ein vorheriges unzureichendes Ansprechen auf oder eine Unverträglichkeit gegenüber cDMARDs vorausgesetzt wird, handelt es sich bei dieser Spanne um die größtmögliche Anzahl an Patienten in der hier relevanten Zielpopulationen. b: Prävalenzangabe basierend auf Minden <i>et al.</i> (2019) [87]. c: Gemäß Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [92].		

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Baricitinib	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	Nicht belegt.	1.017
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	Nicht belegt.	391
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>	Nicht belegt.	305 – 387
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>	Nicht belegt.	142 – 241
<p>bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff;  DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis;  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat.</p> <p>a: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX.</p> <p>b: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs.</p> <p>c: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da für keines der Teilanwendungsgebiete der JIA Studien gegenüber der jeweils relevanten zVT vorliegen, gilt der Zusatznutzen von Baricitinib für alle Teilanwendungsgebiete als nicht belegt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Für die Beschreibung der Erkrankung wurde eine orientierende Recherche nach relevanten Publikationen durchgeführt. Für die Herleitung der epidemiologischen Kennzahlen wurden primär die G-BA Beschlüsse bzw. die relevanten Module 3 zu Tofacitinib und Secukinumab verwendet [82-87].

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Zaripova, L. N., Midgley, A., Christmas, S. E., Beresford, M. W., Baildam, E. M. & Oldershaw, R. A. 2021. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatric rheumatology online journal*, 19, 135.
2. Oommen, P. T. S., C. 2019. S2k-Leitlinie "Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis" (3. Auflage, 2019).
3. von Koskull, S., Truckenbrodt, H., Holle, R. & Hörmann, A. 2001. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Annals of the rheumatic diseases*, 60, 940-5.
4. Ravelli, A. & Martini, A. 2007. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London, England)*, 369, 767-78.
5. Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., Baum, J., Glass, D. N., Goldenberg, J., He, X., Maldonado-Cocco, J., Orozco-Alcala, J., Prieur, A. M., Suarez-Almazor, M. E. & Woo, P. 2004. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*, 31, 390-2.
6. Mellins, E. D., Macaubas, C. & Grom, A. A. 2011. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nature reviews. Rheumatology*, 7, 416-26.
7. Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., Gottlieb, A., Koo, J. Y., Lebwohl, M., Leonardi, C. L., Lim, H. W., Van Voorhees, A. S., Beutner, K. R., Ryan, C. & Bhushan, R. 2011. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65, 137-74.
8. Schwartz, D. M., Bonelli, M., Gadina, M. & O'Shea, J. J. 2016. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nature reviews. Rheumatology*, 12, 25-36.
9. De Silvestri, A., Capittini, C., Poddighe, D., Marseglia, G. L., Mascaretti, L., Bevilacqua, E., Scotti, V., Rebuffi, C., Pasi, A., Martinetti, M. & Tinelli, C. 2017. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmunity reviews*, 16, 1230-6.
10. Nistala, K., Moncrieffe, H., Newton, K. R., Varsani, H., Hunter, P. & Wedderburn, L. R. 2008. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with

- arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis and rheumatism*, 58, 875-87.
11. Mistry, R. R., Patro, P., Agarwal, V. & Misra, D. P. 2019. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open access rheumatology : research and reviews*, 11, 19-31.
  12. Stoll, M. L. & Punaro, M. 2011. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Current opinion in rheumatology*, 23, 437-43.
  13. de Jager, W., Hoppenreijns, E. P., Wulffraat, N. M., Wedderburn, L. R., Kuis, W. & Prakken, B. J. 2007. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Annals of the rheumatic diseases*, 66, 589-98.
  14. Ip, W. K. E., Hoshi, N., Shouval, D. S., Snapper, S. & Medzhitov, R. 2017. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science (New York, N.Y.)*, 356, 513-9.
  15. Berntson, L., Nordal, E., Fasth, A., Aalto, K., Herlin, T., Nielsen, S., Rygg, M., Zak, M. & Rönnelid, J. 2014. Anti-type II collagen antibodies, anti-CCP, IgA RF and IgM RF are associated with joint damage, assessed eight years after onset of juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatric rheumatology online journal*, 12, 22.
  16. Mahmud, S. A. & Binstadt, B. A. 2019. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Frontiers in immunology*, 9, 3168.
  17. Prakken, B., Albani, S. & Martini, A. 2011. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London, England)*, 377, 2138-49.
  18. Brunner, J. & Sitzmann, F. C. 2006. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 24, 449-51.
  19. Saurenmann, R. K., Levin, A. V., Feldman, B. M., Laxer, R. M., Schneider, R. & Silverman, E. D. 2010. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 62, 1824-8.
  20. Twilt, M., Pradsgaard, D., Spannow, A. H., Horlyck, A., Heuck, C. & Herlin, T. 2017. Joint cartilage thickness and automated determination of bone age and bone health in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric rheumatology online journal*, 15, 63.
  21. Świdrowska-Jaros, J. & Smolewska, E. 2018. A fresh look at angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Central-European journal of immunology*, 43, 325-30.
  22. Macaubas, C., Nguyen, K., Milojevic, D., Park, J. L. & Mellins, E. D. 2009. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Rheumatology*, 5, 616-26.
  23. Wojdas, M., Dąbkowska, K. & Winsz-Szczotka, K. 2021. Alterations of Extracellular Matrix Components in the Course of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Metabolites*, 11.

24. Stagi, S., Cavalli, L., Signorini, C., Bertini, F., Cerinic, M. M., Brandi, M. L. & Falcini, F. 2014. Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy x-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography. *Arthritis research & therapy*, 16, R83.
25. Hersh, A. O. & Prahalad, S. 2015. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 64, 113-24.
26. Rigante, D., Bosco, A. & Esposito, S. 2015. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 49, 253-61.
27. Carlens, C., Jacobsson, L., Brandt, L., Cnattingius, S., Stephansson, O. & Askling, J. 2009. Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 1159-64.
28. Horton, D. B. & Shenoi, S. 2019. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *Open access rheumatology : research and reviews*, 11, 253-67.
29. Barišić Kutija, M., Perić, S., Knežević, J., Juratovac, Z. & Vukojević, N. 2019. Complication and prognosis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in the era of modern immunomodulatory treatment. *Psychiatria Danubina*, 31, 44-9.
30. Minden, K. 2009. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Hormone research*, 72 Suppl 1, 20-5.
31. Selvaag, A. M., Aulie, H. A., Lilleby, V. & Flatø, B. 2016. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 75, 190-5.
32. Favier, L. A., Taylor, J., Loisel Rich, K., Jones, K. B., Vora, S. S., Harris, J. G., Gottlieb, B. S., Robbins, L., Lai, J. T., Lee, T., Kohlheim, M., Gill, J., Bouslaugh, L., Young, A., Griffin, N., Morgan, E. M. & Modi, A. C. 2018. Barriers to Adherence in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Multicenter Collaborative Experience and Preliminary Results. *The Journal of rheumatology*, 45, 690-6.
33. Erhart, M., Weimann, A., Bullinger, M., Schulte-Markwort, M. & Ravens-Sieberer, U. 2011. [Psychological comorbidity in children and adolescents with chronic somatic diseases]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 54, 66-74.
34. Gohar, F., Anink, J., Moncrieffe, H., Van Suijlekom-Smit, L. W. A., Prince, F. H. M., van Rossum, M. A. J., Dolman, K. M., Hoppenreijts, E., Ten Cate, R., Ursu, S., Wedderburn, L. R., Horneff, G., Frosch, M., Foell, D. & Holzinger, D. 2018. S100A12 Is Associated with Response to Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of rheumatology*, 45, 547-54.
35. Aljaberi, N., Tronconi, E., Schulert, G., Grom, A. A., Lovell, D. J., Huggins, J. L., Henrickson, M. & Brunner, H. I. 2020. The use of S100 proteins testing in juvenile

- idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in a pediatric clinical setting: a retrospective analysis. *Pediatric rheumatology online journal*, 18, 7.
36. Gutiérrez-Suárez, R., Pistorio, A., Cespedes Cruz, A., Norambuena, X., Flato, B., Rumba, I., Harjacek, M., Nielsen, S., Susic, G., Mihaylova, D., Huemer, C., Melo-Gomes, J., Andersson-Gare, B., Balogh, Z., De Cunto, C., Vesely, R., Pagava, K., Romicka, A. M., Burgos-Vargas, R., Martini, A. & Ruperto, N. 2007. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 46, 314-20.
  37. Barth, S., Haas, J. P., Schlichtiger, J., Molz, J., Bisdorff, B., Michels, H., Hügler, B. & Radon, K. 2016. Long-Term Health-Related Quality of Life in German Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Comparison to German General Population. *PLoS one*, 11, e0153267.
  38. Swart, J. F., van Dijkhuizen, E. H. P., Wulffraat, N. M. & de Roock, S. 2018. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 77, 336-42.
  39. Ringold, S., Angeles-Han, S. T., Beukelman, T., Lovell, D., Cuello, C. A., Becker, M. L., Colbert, R. A., Feldman, B. M., Ferguson, P. J., Gewanter, H., Guzman, J., Horonjeff, J., Nigrovic, P. A., Ombrello, M. J., Passo, M. H., Stoll, M. L., Rabinovich, C. E., Schneider, R., Halyabar, O., Hays, K., Shah, A. A., Sullivan, N., Szymanski, A. M., Turgunbaev, M., Turner, A. & Reston, J. 2019. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. *Arthritis care & research*, 71, 717-34.
  40. Onel, K. B., Horton, D. B., Lovell, D. J., Shenoi, S., Cuello, C. A., Angeles-Han, S. T., Becker, M. L., Cron, R. Q., Feldman, B. M., Ferguson, P. J., Gewanter, H., Guzman, J., Kimura, Y., Lee, T., Murphy, K., Nigrovic, P. A., Ombrello, M. J., Rabinovich, C. E., Teshler, M., Twilt, M., Klein-Gitelman, M., Barbar-Smiley, F., Cooper, A. M., Edelheit, B., Gillispie-Taylor, M., Hays, K., Mannion, M. L., Peterson, R., Flanagan, E., Saad, N., Sullivan, N., Szymanski, A. M., Trachtman, R., Turgunbaev, M., Veiga, K., Turner, A. S. & Reston, J. T. 2022. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 74, 553-69.
  41. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2019. Fachinformation - ORENCIA® 50 mg /- 87,5 mg /- 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Dezember 2019).
  42. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021. Fachinformation - Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: April 2021).
  43. Pfizer Europe MA EEIG 2022. Fachinformation - Enbrel® 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (Stand: Mai 2022).

44. MSD Sharp & Dohme GmbH 2023. Fachinformation - Simponi® 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor/- in einer Fertigspritze (Stand: Februar 2023).
45. Novartis Pharma GmbH 2023. Fachinformation - Cosentyx® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Mai 2023).
46. Roche Pharma AG 2022. Fachinformation - RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einem Fertigen (Stand: April 2022).
47. Pfizer Europe MA EEIG 2023. Fachinformation - XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: März 2023).
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-171 - pJIA.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-188 - EAA.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-189 - JPsA.
51. Silverman, E., Mouy, R., Spiegel, L., Jung, L. K., Saurenmann, R. K., Lahdenne, P., Horneff, G., Calvo, I., Szer, I. S., Simpson, K., Stewart, J. A. & Strand, V. 2005. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*, 352, 1655-66.
52. Lovell, D. J., Giannini, E. H., Reiff, A., Cawkwell, G. D., Silverman, E. D., Nocton, J. J., Stein, L. D., Gedalia, A., Ilowite, N. T., Wallace, C. A., Whitmore, J. & Finck, B. K. 2000. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *The New England journal of medicine*, 342, 763-9.
53. Lovell, D. J., Reiff, A., Ilowite, N. T., Wallace, C. A., Chon, Y., Lin, S. L., Baumgartner, S. W. & Giannini, E. H. 2008. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 58, 1496-504.
54. Ruperto, N., Lovell, D. J., Quartier, P., Paz, E., Rubio-Pérez, N., Silva, C. A., Abud-Mendoza, C., Burgos-Vargas, R., Gerloni, V., Melo-Gomes, J. A., Saad-Magalhães, C., Sztajn bok, F., Goldenstein-Schainberg, C., Scheinberg, M., Penades, I. C., Fischbach, M., Orozco, J., Hashkes, P. J., Hom, C., Jung, L., Lepore, L., Oliveira, S., Wallace, C. A., Sigal, L. H., Block, A. J., Covucci, A., Martini, A. & Giannini, E. H. 2008. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet (London, England)*, 372, 383-91.
55. Lovell, D. J., Reiff, A., Jones, O. Y., Schneider, R., Nocton, J., Stein, L. D., Gedalia, A., Ilowite, N. T., Wallace, C. A., Whitmore, J. B., White, B. & Giannini, E. H. 2006. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 54, 1987-94.

56. Prince, F. H., Twilt, M., ten Cate, R., van Rossum, M. A., Armbrust, W., Hoppenreijns, E. P., van Santen-Hoeufft, M., Koopman-Keemink, Y., Wulffraat, N. M. & van Suijlekom-Smit, L. W. 2009. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 635-41.
57. Burgos-Vargas, R., Tse, S. M., Horneff, G., Pangan, A. L., Kalabic, J., Goss, S., Unnebrink, K. & Anderson, J. K. 2015. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis care & research*, 67, 1503-12.
58. Otten, M. H., Prince, F. H., Ten Cate, R., van Rossum, M. A., Twilt, M., Hoppenreijns, E. P., Koopman-Keemink, Y., Oranje, A. P., de Waard-van der Spek, F. B., Gorter, S. L., Armbrust, W., Dolman, K. M., Wulffraat, N. M. & van Suijlekom-Smit, L. W. 2011. Tumour necrosis factor (TNF)-blocking agents in juvenile psoriatic arthritis: are they effective? *Annals of the rheumatic diseases*, 70, 337-40.
59. Horneff, G., Foeldvari, I., Minden, K., Trauzeddel, R., Kümmerle-Deschner, J. B., Tenbrock, K., Ganser, G. & Huppertz, H. I. 2015. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67, 2240-9.
60. Horneff, G., Burgos-Vargas, R., Constantin, T., Foeldvari, I., Vojinovic, J., Chasnyk, V. G., Dehoorne, J., Panaviene, V., Susic, G., Stanevica, V., Kobusinska, K., Zuber, Z., Mouy, R., Rumba-Rozenfelde, I., Breda, L., Dolezalova, P., Job-Deslandre, C., Wulffraat, N., Alvarez, D., Zang, C., Wajdula, J., Woodworth, D., Vlahos, B., Martini, A. & Ruperto, N. 2014. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Annals of the rheumatic diseases*, 73, 1114-22.
61. Ramanan, A. V., Dick, A. D., Jones, A. P., McKay, A., Williamson, P. R., Compeyrot-Lacassagne, S., Hardwick, B., Hickey, H., Hughes, D., Woo, P., Benton, D., Edelsten, C. & Beresford, M. W. 2017. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *The New England journal of medicine*, 376, 1637-46.
62. Klotsche, J., Niewerth, M., Haas, J. P., Huppertz, H. I., Zink, A., Horneff, G. & Minden, K. 2016. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Annals of the rheumatic diseases*, 75, 855-61.
63. Schmeling, H. & Horneff, G. 2005. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 44, 1008-11.
64. Lim, L. L., Fraunfelder, F. W. & Rosenbaum, J. T. 2007. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis and rheumatism*, 56, 3248-52.

65. Ruperto, N., Lovell, D. J., Quartier, P., Paz, E., Rubio-Pérez, N., Silva, C. A., Abud-Mendoza, C., Burgos-Vargas, R., Gerloni, V., Melo-Gomes, J. A., Saad-Magalhães, C., Chavez-Corrales, J., Huemer, C., Kivitz, A., Blanco, F. J., Foeldvari, I., Hofer, M., Horneff, G., Huppertz, H. I., Job-Deslandre, C., Loy, A., Minden, K., Punaro, M., Nunez, A. F., Sigal, L. H., Block, A. J., Nys, M., Martini, A. & Giannini, E. H. 2010. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 62, 1792-802.
66. Lovell, D. J., Ruperto, N., Mouy, R., Paz, E., Rubio-Pérez, N., Silva, C. A., Abud-Mendoza, C., Burgos-Vargas, R., Gerloni, V., Melo-Gomes, J. A., Saad-Magalhaes, C., Chavez-Corrales, J., Huemer, C., Kivitz, A., Blanco, F. J., Foeldvari, I., Hofer, M., Huppertz, H. I., Job Deslandre, C., Minden, K., Punaro, M., Block, A. J., Giannini, E. H. & Martini, A. 2015. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67, 2759-70.
67. Brunner, H. I., Ruperto, N., Zuber, Z., Keane, C., Harari, O., Kenwright, A., Lu, P., Cuttica, R., Keltsev, V., Xavier, R. M., Calvo, I., Nikishina, I., Rubio-Pérez, N., Alexeeva, E., Chasnyk, V., Horneff, G., Opoka-Winiarska, V., Quartier, P., Silva, C. A., Silverman, E., Spindler, A., Baildam, E., Gámir, M. L., Martin, A., Rietschel, C., Siri, D., Smolewska, E., Lovell, D., Martini, A. & De Benedetti, F. 2015. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 74, 1110-7.
68. Oommen, P. T. 2020. Handlungsempfehlung nach der S2k-Leitlinie Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 168, 947-9.
69. Guzman, J., Oen, K., Tucker, L. B., Huber, A. M., Shiff, N., Boire, G., Scuccimarri, R., Berard, R., Tse, S. M., Morishita, K., Stringer, E., Johnson, N., Levy, D. M., Duffy, K. W., Cabral, D. A., Rosenberg, A. M., Larché, M., Dancy, P., Petty, R. E., Laxer, R. M., Silverman, E., Miettunen, P., Chetaille, A. L., Haddad, E., Houghton, K., Spiegel, L., Turvey, S. E., Schmeling, H., Lang, B., Ellsworth, J., Ramsey, S., Bruns, A., Campillo, S., Benseler, S., Chédeville, G., Schneider, R., Yeung, R. & Duffy, C. M. 2015. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Annals of the rheumatic diseases*, 74, 1854-60.
70. Hissink Muller, P., Brinkman, D. M. C., Schonenberg-Meinema, D., van den Bosch, W. B., Koopman-Keemink, Y., Brederije, I. C. J., Bekkering, P. W., Kuijpers, T. W., Van Rossum, M., van Suijlekom-Smit, L. W. A., van den Berg, J. M., Boehringer, S., Allaart, C. F. & Ten Cate, R. 2019. Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARD-naive juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 78, 51-9.
71. Ravelli, A., Consolaro, A., Horneff, G., Laxer, R. M., Lovell, D. J., Wulffraat, N. M., Akikusa, J. D., Al-Mayouf, S. M., Antón, J., Avcin, T., Berard, R. A., Beresford, M. W., Burgos-Vargas, R., Cimaz, R., De Benedetti, F., Demirkaya, E., Foell, D., Itoh, Y., Lahdenne, P., Morgan, E. M., Quartier, P., Ruperto, N., Russo, R., Saad-Magalhães, C.,

- Sawhney, S., Scott, C., Shenoi, S., Swart, J. F., Uziel, Y., Vastert, S. J. & Smolen, J. S. 2018. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*, 77, 819-28.
72. Momah, T. & Ray, L. 2019. Juvenile idiopathic arthritis: Old disease, new tactics. *The Journal of family practice*, 68, E8-e13.
73. Glerup, M., Herlin, T. & Twilt, M. 2017. Clinical Outcome and Long-term Remission in JIA. *Current rheumatology reports*, 19, 75.
74. Giancane, G., Muratore, V., Marzetti, V., Quilis, N., Benavente, B. S., Bagnasco, F., Alongi, A., Civino, A., Quartulli, L., Consolaro, A. & Ravelli, A. 2019. Disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis: methotrexate era versus biologic era. *Arthritis research & therapy*, 21, 168.
75. Minden, K., Horneff, G., Niewerth, M., Seipelt, E., Aringer, M., Aries, P., Foeldvari, I., Haas, J. P., Klein, A., Tatsis, S., Tenbrock, K., Zink, A. & Klotsche, J. 2019. Time of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Start in Juvenile Idiopathic Arthritis and the Likelihood of a Drug-Free Remission in Young Adulthood. *Arthritis care & research*, 71, 471-81.
76. Becker, I. & Horneff, G. 2017. Risk of Serious Infection in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Associated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Disease Activity in the German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis care & research*, 69, 552-60.
77. Vanoni, F., Minoia, F. & Malattia, C. 2017. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *European journal of pediatrics*, 176, 1147-53.
78. Jacobse, J., Ten Voorde, W., Rissmann, R., Burggraaf, J., Ten Cate, R. & Schrier, L. 2019. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. *European journal of pediatrics*, 178, 17-20.
79. Orenius, T., LicPsych, Säilä, H., Mikola, K. & Ristolainen, L. 2018. Fear of Injections and Needle Phobia Among Children and Adolescents: An Overview of Psychological, Behavioral, and Contextual Factors. *SAGE open nursing*, 4, 2377960818759442.
80. McLenon, J. & Rogers, M. A. M. 2019. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. *Journal of advanced nursing*, 75, 30-42.
81. Eli Lilly and Company 2022. I4V-MC-JAHV CLINICAL STUDY REPORT - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Safety and Efficacy Study of Oral Baricitinib in Patients from 2 Years to Less Than 18 Years Old with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet:

- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits, und juvenile Psoriasis-Arthritis,  $\geq 2$  Jahre) vom 03.03.2022.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: Juvenile Psoriasis-Arthritis,  $\geq 6$  Jahre) vom 05.01.2023.
  84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: Enthesitis assoziierte Arthritis,  $\geq 6$  Jahre) vom 05.01.2023.
  85. Pfizer Pharma GmbH 2021. Modul 3A - Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis und der juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben - Tofacitinib (XELJANZ<sup>®</sup>).
  86. Novartis Pharma GmbH 2022. Modul 3F - Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten ab sechs Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen - Secukinumab (Cosentyx<sup>®</sup>).
  87. Novartis Pharma GmbH 2022. Modul 3G - Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab sechs Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen - Secukinumab (Cosentyx<sup>®</sup>).
  88. Lilly Deutschland GmbH 2023. Fachinformation - Olumiant<sup>®</sup> 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
  89. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung - BEV-VARIANTE-01 Geburten und LE moderat, WS niedrig (G2L2W1).
  90. Lilly Deutschland GmbH 2023. Epidemiologische Berechnungen.
  91. Thierry, S., Fautrel, B., Lemelle, I. & Guillemin, F. 2014. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint bone spine*, 81, 112-7.
  92. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: Juni 2022.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Baricitinib	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikanaiv <sup>a</sup>	1 x täglich, oral	365	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikalerfahren <sup>b</sup>			
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>			
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>			
<b>Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>d</sup></b>				
Methotrexat	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikanaiv <sup>a</sup>	1 x wöchentlich, s.c. oder i.m.	52,1	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikalerfahren <sup>b</sup>			
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>			
	Kinder und Jugendliche ab			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Abatacept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	1 x wöchentlich, s.c.	52,1	1
Adalimumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	Alle 2 Wochen, s.c.	26,1	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>			
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>			
Etanercept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	2 x wöchentlich oder 1 x wöchentlich, s.c.	52,1 – 104,2	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>			
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>			
Golimumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	1 x monatlich, s.c.	12	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>			
Tocilizumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	< 30 kg KG: Alle 3 Wochen, s.c.	17,4 – 26	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	≥ 30 kg KG: Alle 2 Wochen, s.c.		

bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff;  
DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis;  
i.m.: intramuskulär; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis;  
KG: Körpergewicht; MTX: Methotrexat; s.c.: subkutan; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

a: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX.

b: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs.

c: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.

d: Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der polyartikulär verlaufenden JIA vorgesehen.

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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Baricitinib wird einmal täglich oral eingenommen [1].

### **Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>2</sup>**

Die Anwendung von Methotrexat erfolgt einmal wöchentlich als intramuskuläre oder subkutane Injektion [2].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Abatacept***

Abatacept wird einmal wöchentlich subkutan injiziert [3].

#### ***Adalimumab***

Adalimumab wird jede zweite Woche subkutan injiziert [4].

#### ***Etanercept***

Etanercept wird als eine zweimal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von drei bis vier Tagen zwischen den einzelnen Etanercept-Injektionen oder einmal wöchentlich verabreicht [5].

#### ***Golimumab***

Die Injektion von Golimumab erfolgt einmal monatlich subkutan [6; 7].

#### ***Tocilizumab***

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 30 kg wird Tocilizumab alle drei Wochen subkutan injiziert und bei Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq$  30 kg alle zwei Wochen [8; 9].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-22). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

---

<sup>2</sup> Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der polyartikulär verlaufenden JIA vorgesehen.

Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Baricitinib	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	1 x täglich, oral	365
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>		
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>		
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>		
<b>Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>d</sup></b>			
Methotrexat	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	1 x wöchentlich, s.c. oder i.m.	52,1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>		
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>		
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Abatacept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	1 x wöchentlich, s.c.	52,1
Adalimumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	Alle 2 Wochen, s.c.	26,1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>		
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>		
Etanercept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	2 x wöchentlich oder 1 x wöchentlich, s.c.	52,1 – 104,2
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>		
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>		
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>		
Golimumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	1 x monatlich, s.c.	12
	Kinder und		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>		
Tocilizumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	< 30 kg KG: Alle 3 Wochen, s.c.  ≥ 30 kg KG: Alle 2 Wochen, s.c.	17,4 – 26
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>		
<p>bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; i.m.: intramuskulär; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KG: Körpergewicht; MTX: Methotrexat; s.c.: subkutan; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX.</p> <p>b: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs.</p> <p>c: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.</p> <p>d: Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der polyartikulär verlaufenden JIA vorgesehen.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Baricitinib	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	365	≤ 30 kg KG: 2 mg (1 Tablette)	≤ 30 kg KG: 730 mg (365 Tabletten)  Ab 30 kg KG: 1.460 mg (365 Tablette)
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>		Ab 30 kg KG: 4 mg (1 Tablette)	
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>			
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>			
<b>Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>d</sup></b>				
Methotrexat	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	52,1	10 – 15 mg/kg KOF	307,39 – 1.414,52 mg
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>		Untergrenze (Kinder ab 2 bis < 3 Jahre, mittlere KOF: 0,59 m <sup>2</sup> ): 5,90 mg  Obergrenze (Jugendliche	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>		<i>ab 17 bis &lt; 18 Jahre, mittlere KOF: 1,81 m<sup>2</sup>): 27,15 mg</i>	
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Abatacept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	52,1	<i>10 – &lt; 25 kg KG: 50 mg</i>  <i>25 – &lt; 50 kg KG: 87,5 mg</i>  <i>Ab 50 kg KG: 125 mg</i>	<i>10 – &lt; 25 kg KG: 2.605 mg</i>  <i>25 – &lt; 50 kg KG: 4.558,75 mg</i>  <i>Ab 50 kg KG: 6.512,5 mg</i>
Adalimumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	26,1	<i>10 – &lt; 30 kg KG: 20 mg</i>  <i>Ab 30 kg KG: 40 mg</i>	<i>10 – &lt; 30 kg KG: 522 mg</i>  <i>Ab 30 kg KG: 1.044 mg</i>
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>			
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Etanercept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	52,1 – 104,2	0,4 – 0,8 mg/kg KG	587,69 – 2.605 mg
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>			
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>			
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>			
Golimumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	12	<i>Untergrenze</i> (< 40 kg KG, Kinder ab 2 bis < 3 Jahre, mittlere KOF: 0,59 m <sup>2</sup> ): 17,7 mg  <i>Obergrenze</i> (≥ 40 kg KG): 50 mg	212,4 – 600 mg
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tocilizumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	17,4 – 26	162 mg	2.818,8 – 4.212 mg
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>			
<p>bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff;  DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis;  i.m.: intramuskulär; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche;  jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; s.c.: subkutan; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.  a: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX.  b: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs.  c: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.  d: Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der polyartikulär verlaufenden JIA vorgesehen.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Alle Berechnungen in den nachfolgenden Abschnitten wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur besseren Lesbarkeit im Dossier werden die Zahlen auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

Der Jahresverbrauch der in Tabelle 3-24 genannten Arzneimittel wurde – sofern zutreffend – mittels der Dosierungsangaben und der Behandlungstage pro Jahr anhand der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels berechnet.

**Zu bewertendes Arzneimittel**

Die empfohlene Dosis von Baricitinib beträgt 2 mg einmal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht  $\leq 30$  kg und 4 mg einmal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht von  $> 30$  kg [1]. Basierend auf einer kontinuierlichen einmal täglichen Anwendung ergibt sich hier ein Jahresverbrauch von 730 mg bzw. 1.460 mg pro Patient.

**Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>3</sup>**

Die empfohlene Dosis von Methotrexat beträgt 10 bis 15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF)/Woche [2]. Für die Untergrenze ergibt sich bei einmal wöchentlicher Anwendung basierend auf einer Dosis von 10 mg/m<sup>2</sup> KOF und einer mittleren KOF für Kinder in der Altersgruppe von 2 bis  $< 3$  Jahren von 0,59 m<sup>2</sup> ein Verbrauch pro Anwendung von 5,90 mg bzw. ein Jahresverbrauch von 307,39 mg. Für die Obergrenze ergibt sich bei einmal wöchentlicher Anwendung basierend auf einer Dosis von 15 mg/m<sup>2</sup> KOF und einer mittleren KOF für Jugendliche in der Altersgruppe von 17 bis  $< 18$  Jahren von 1,81 m<sup>2</sup> ein Verbrauch pro Anwendung von 27,15 mg bzw. ein Jahresverbrauch von 1.414,52 mg.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie*****Abatacept***

Die Dosierung von Abatacept erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht: Patienten mit einem Körpergewicht von 10 bis  $< 25$  kg erhalten 50 mg einmal wöchentlich, Patienten mit einem Körpergewicht von 25 kg bis  $< 50$  kg erhalten 87,5 mg einmal wöchentlich und Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 50$  kg erhalten 125 mg einmal wöchentlich [3]. Dies führt zu einer Spanne hinsichtlich des Jahresverbrauchs von 2.605 bis 6.512,5 mg.

***Adalimumab***

Bei Kindern und Jugendlichen mit polyartikulär verlaufender JIA beträgt bei Patienten mit einem Gewicht von 10 bis  $< 30$  kg Körpergewicht 20 mg jede zweite Woche, bei Patienten mit einem Gewicht  $\geq 30$  kg 40 mg jede zweite Woche [4]. Der Jahresverbrauch beträgt in Abhängigkeit des Körpergewichts der Patienten somit zwischen 522 und 1.044 mg.

***Etanercept***

Die empfohlene Dosis von Etanercept beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (Maximaldosis: 25 mg/Dosis) oder 0,8 mg/kg Körpergewicht (Maximaldosis: 50 mg/Dosis), verabreicht zweimal wöchentlich mit einem Zeitabstand von drei bis vier Tagen zwischen den einzelnen Etanercept-Injektionen oder einmal wöchentlich [5]. Bei einer Therapiedauer von 104,2 Behandlungstagen pro Jahr und einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht unter Berücksichtigung eines mittleren Körpergewichts von 14,1 kg in der Altersgruppe von 2 bis  $< 3$  Jahren ergibt sich für den Jahresverbrauch pro Patient eine Untergrenze von 587,69 mg.

---

<sup>3</sup> Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der polyartikulär verlaufenden JIA vorgesehen.

Die Obergrenze bildet mit einer Therapiedauer von 52,1 Behandlungstagen pro Jahr und unter Berücksichtigung der Maximaldosis von 50 mg ein Jahresverbrauch von 2.605 mg.

### ***Golimumab***

Für Patienten mit einem Körpergewicht von < 40 kg wird das Fertigarzneimittel mit der Stärke 0,45 mg/0,45 ml verwendet, für Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg ist die Stärke 50 mg angezeigt [6; 7]. Für beide Fertigarzneimittel beträgt die Menge von Golimumab pro ml 100 mg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 40 kg erfolgt die Dosierung in Abhängigkeit von Körpergröße und Körpergewicht, mit einer empfohlenen Dosis von 30 mg/m<sup>2</sup> KOF (maximale Einzeldosis: 40 mg). Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg erhalten eine Fixdosis von 50 mg/Monat. Für die Untergrenze ergibt sich bei einmal monatlicher Anwendung basierend auf einer Dosis von 30 mg/m<sup>2</sup> KOF und einer mittleren KOF für Kinder in der Altersgruppe von 2 bis < 3 Jahren von 0,59 m<sup>2</sup> ein Verbrauch pro Anwendung von 17,7 mg bzw. ein Jahresverbrauch von 212,4 mg. Die Obergrenze bilden Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 40$  kg und einem Verbrauch pro Anwendung von 50 mg bzw. von 600 mg pro Jahr.

### ***Tocilizumab***

Die Dosis von Tocilizumab beträgt für alle Patienten 162 mg [8; 9]. Jedoch unterscheidet sich die Häufigkeit der Anwendung in Abhängigkeit vom Körpergewicht: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 30 kg wird Tocilizumab alle drei Wochen subkutan injiziert und bei Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 30$  kg alle zwei Wochen. Es ergibt sich eine Spanne für den Jahresverbrauch von 2.818,8 mg bis 4.212 mg.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Baricitinib	<p>Olumiant®</p> <p>PZN: 12652908 98 Filmtabletten à 2 mg 4.043,74 €</p> <p>PZN: 12652943 98 Filmtabletten à 4 mg 4.043,74 €</p>	<p>3.651,49 € [2,00 €<sup>a</sup>; 390,25 €<sup>b</sup>]</p> <p>3.651,49 € [2,00 €<sup>a</sup>; 390,25 €<sup>b</sup>]</p>
<b>Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>c</sup></b>		
Methotrexat	<p>Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung</p> <p>PZN: 11180991 1 Durchstechflasche à 50 ml (5.000 mg) 641,01 €</p> <p>Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung</p> <p>PZN: 11180962 1 Durchstechflasche à 200 ml (5.000 mg) 641,01 €</p>	<p>589,18 € [2,00 €<sup>a</sup>; 49,83 €<sup>d</sup>]</p> <p>589,18 € [2,00 €<sup>a</sup>; 49,83 €<sup>d</sup>]</p>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Abatacept	<p>ORENCIA® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze für Kinder</p> <p>PZN: 15379407 4 Fertigspritzen à 50 mg 661,84 €</p> <p>ORENCIA® 125 mg Injektionslösung in einem Fertigpen</p> <p>PZN: 11095587 12 Fertigpens à 125 mg 4.787,87 €</p>	<p>598,09 € [2,00 €<sup>a</sup>; 61,75 €<sup>b</sup>]</p> <p>4.322,76 € [2,00 €<sup>a</sup>; 463,11 €<sup>b</sup>]</p>

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Adalimumab	HUMIRA® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze  PZN: 11515256 6 Fertigspritzen à 40 mg 2.859,17 € <sup>e</sup>	2.857,17 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Etanercept	BENEPALI® 50 mg Injektionslösung  PZN: 11558047 12 Fertigspritzen à 50 mg 2.859,17 €  PZN: 115578001 12 Fertigspritzen à 50 mg 2.859,17 €	2.628,58 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 228,59 € <sup>d</sup> ]  2.628,58 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 228,59 € <sup>d</sup> ]
Golimumab	SIMPONI® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor  PZN: 15405286 1 vorgefüllter Injektor à 45 mg 1.845,88 €  SIMPONI® 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor  PZN: 3297805 3 vorgefüllte Injektoren à 50 mg 2.605,92 € <sup>e</sup>	1.668,80 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 175,08 € <sup>b</sup> ]  2.603,92 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Tocilizumab	RoActemra® 162 mg  PZN: 10056740 12 Fertigspritzen à 162 mg 5.674,63 €  PZN: 10056757 12 Fertigspritzen à 162 mg 5.674,63 €	5.122,71 € [2,00 €; 549,92 € <sup>b</sup> ]  5.122,71 € [2,00 €; 549,92 € <sup>b</sup> ]
<p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; MTX: Methotrexat; SGB: Sozialgesetzbuch; PZN: Pharmazentralnummer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Apothekenabschlag gemäß § 130 Abs. 1 SGB V.</p> <p>b: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V.</p> <p>c: Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der polyartikulär verlaufenden JIA vorgesehen.</p> <p>d: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V.</p> <p>e: Festbetrag.</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preisen und Rabatten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2023) entnommen [10].

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP) bzw. den Festbetrag abzüglich des Apothekenrabatts nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V Abs. 1 in Höhe von 2,00 € sowie des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel). Der AVP hat sich aufgrund des Großhandelsaufschläge zum 01.09.2023 geändert. Dies ist hier nicht abgebildet, da der Preisstand vom 15. Mai 2023 die Grundlage bildet.

Bei den angegebenen Kosten wurde die Mehrwertsteuer von 19% zugrunde gelegt.

Die Berechnungen zur Ermittlung der wirtschaftlichsten Packungen von Baricitinib und der zVT können den beigegeführten Dokumenten entnommen werden [11].

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Baricitinib	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	1 x vor Therapie	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	1 x vor Therapie	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>	HBs-Antigen (EBM 32781)	1 x vor Therapie	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>	HBs-Antikörper (EBM 32617)	1 x vor Therapie	1
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	1 x vor Therapie	1
		HBV-DNA (EBM 32823)	1 x vor Therapie	1
	<b>Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>d</sup></b>			
Methotrexat	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	Messung des MTX Serumspiegels (EBM 32055)	12	12
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation (EBM 32030)	12	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>			
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Abatacept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	<i>Unabhängig von der Administrationsart</i>		
		Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	1 x vor Therapie	1
		Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antigen (EBM 32781)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	1 x vor Therapie	1
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	1 x vor Therapie	1
		HBV-DNA (EBM 32823)	1 x vor Therapie	1
		Hautuntersuchungen (EBM 01745)	1	1
Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-	12	12		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Antigen (EBM 32575)		
		Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	12	12
		GOT (EBM 32069)	12	12
		GPT (EBM 32070)	12	12
		Gamma-GT (EBM 32071)	12	12
		Tuberkulintestung (EBM 02200)	1 x vor Therapie	1
		<b>Zusätzlich nur bei intravenöser Infusion (ab 6 Jahren)</b>		
		Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	Jahr 1: 14; Folgejahre: 13	Jahr 1: 14; Folgejahre: 13
		Intravenöse Infusion, Dauer 30 min (EBM 02100)	Jahr 1: 14; Folgejahre: 13	Jahr 1: 14; Folgejahre: 13
Adalimumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	1 x vor Therapie	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	1 x vor Therapie	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>	HBs-Antigen (EBM 32781)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	1 x vor Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		HbC-Antikörper (EBM 32614)	1 x vor Therapie	1
		HBV-DNA (EBM 32823)	1 x vor Therapie	1
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	12	12
		Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	12	12
		GOT (EBM 32069)	12	12
		GPT (EBM 32070)	12	12
		Gamma-GT (EBM 32071)	12	12
		Tuberkulintestung (EBM 02200)	1 x vor Therapie	1
		Hautuntersuchungen (EBM 01745)	1	1
Etanercept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	1 x vor Therapie	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>			
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	1 x vor Therapie	1
	Kinder und Jugendliche ab	HBs-Antigen	1 x vor Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>	(EBM 32781) HBs-Antikörper (EBM 32617) HBc-Antikörper (EBM 32614) HBV-DNA (EBM 32823) Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575) Differenzial-Blutbild (EBM 32051) GOT (EBM 32069) GPT (EBM 32070) Gamma-GT (EBM 32071)	1 x vor Therapie 1 x vor Therapie 1 x vor Therapie 12 12 12 12 12	1 1 1 12 12 12 12
Golimumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	1 x vor Therapie	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antigen (EBM 32781)	1 x vor Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	1 x vor Therapie	1
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	1 x vor Therapie	1
		HBV-DNA (EBM 32823)	1 x vor Therapie	1
		Hautuntersuchungen (EBM 01745)	1	1
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	12	12
		Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	12	12
		GOT (EBM 32069)	12	12
		GPT (EBM 32070)	12	12
		Gamma-GT (EBM 32071)	12	12
		Tuberkulintestung (EBM 02200)	1 x vor Therapie	1
Tocilizumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	<b>Unabhängig von der Administrationsart</b>		
		Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	1 x vor Therapie	1
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	Röntgen	1 x vor Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Thoraxaufnahme (EBM 34241)		
<p>BCG: Bacille-Calmette-Guérin; bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV-DNA: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; HIV: humanes Immundefizienzvirus; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX.</p> <p>b: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs.</p> <p>c: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.</p> <p>d: Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der polyartikulär verlaufenden JIA vorgesehen.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Vor Beginn einer Baricitinib-Therapie sollte sowohl ein Test auf eine inaktive/aktive Tuberkulose als auch ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien erfolgen [1]. Hierfür fallen Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex [außer Bacille-Calmette-Guérin (BCG)]) und für eine Thoraxröntgenaufnahme an. Zur Abklärung einer Virushepatitis listet der G-BA die Kosten für die Untersuchung von Hepatitis-B-Surface (HBs)-Antigen, HBs-Antikörpern, Hepatitis-B-Core (HBc)-Antikörpern und von Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure (HBV-DNA) auf [12]. Die einzelnen Leistungen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Baricitinib fallen nur einmal zu Behandlungsbeginn an [1].

## **Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>4</sup>**

Gemäß Fachinformation müssen die Patienten während einer Methotrexat-Behandlung engmaschig beobachtet werden, einschließlich adäquater Hydratation, Urinalkalisierung sowie Messungen des MTX-Spiegels im Serum [2]. Dementsprechend werden hierfür jeweils 12 Untersuchungen pro Jahr angesetzt.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Abatacept***

Vor Beginn einer Therapie mit Abatacept sollte sowohl ein Test auf eine inaktive/aktive Tuberkulose als auch ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien erfolgen [3]. Hierfür fallen Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex [außer BCG] sowie Tuberkulintestung) und für eine Thoraxröntgenaufnahme an. Zur Abklärung einer Virushepatitis listet der G-BA die Kosten für die Untersuchung von HBs-Antigen, HBs-Antikörpern, HBc-Antikörpern und von HBV-DNA auf [12]. Diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen nur einmal zu Behandlungsbeginn an. Zu Behandlungsbeginn ist ebenfalls eine Hautuntersuchung vorgesehen, die jedoch ab Beginn der Behandlung regelmäßig einmal pro Jahr durchzuführen ist. Als weitere regelmäßige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (d. h. jeweils 12 Untersuchungen pro Jahr) sind Patienten im Hinblick auf ggf. auftretende Infektionen zu überwachen. Hierzu zählt neben der Anfertigung eines Differenzialblutbildes die Messung von Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) sowie Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT) und humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Antikörpern. Falls Abatacept in Form einer intravenösen Infusion angewendet wird, fallen weitere zusätzliche GKV-Leistungen für die Herstellung der parenterale Lösung (14 x im 1. Behandlungsjahr, 13 x in den Folgejahren) sowie eine 30-minütige intravenöse Infusion an.

#### ***Adalimumab***

Vor Beginn einer Therapie mit Adalimumab sollte sowohl ein Test auf eine inaktive/aktive Tuberkulose als auch ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien erfolgen [4; 13]. Hierfür fallen Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex [außer BCG] sowie Tuberkulintestung) und für eine Thoraxröntgenaufnahme an. Zur Abklärung einer Virushepatitis listet der G-BA die Kosten für die Untersuchung von HBs-Antigen, HBs-Antikörpern, HBc-Antikörpern und von HBV-DNA auf [12]. Diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen nur einmal zu Behandlungsbeginn an. Zu Behandlungsbeginn ist ebenfalls eine Hautuntersuchung vorgesehen, die jedoch ab Beginn der Behandlung regelmäßig einmal pro Jahr durchzuführen ist. Als weitere regelmäßige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (d. h. jeweils

---

<sup>4</sup> Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der polyartikulär verlaufenden JIA vorgesehen.

12 Untersuchungen pro Jahr) sind Patienten im Hinblick auf ggf. auftretende Infektionen zu überwachen. Hierzu zählt neben der Anfertigung eines Differenzialblutbildes die Messung von GOT, GPT sowie Gamma-GT und HIV-Antikörpern.

### ***Etanercept***

Vor Beginn einer Therapie mit Etanercept sollte sowohl ein Test auf eine inaktive/aktive Tuberkulose als auch ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien erfolgen [5]. Hierfür fallen Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex [außer BCG]) und für eine Thoraxröntgenaufnahme an. Zur Abklärung einer Virushepatitis listet der G-BA die Kosten für die Untersuchung von HBs-Antigen, HBs-Antikörpern, HBc-Antikörpern und von HBV-DNA auf [12]. Diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen nur einmal zu Behandlungsbeginn an. Als weitere regelmäßige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (d. h. jeweils 12 Untersuchungen pro Jahr) sind Patienten im Hinblick auf ggf. auftretende Infektionen zu überwachen. Hierzu zählt neben der Anfertigung eines Differenzialblutbildes die Messung von GOT, GPT sowie Gamma-GT und HIV-Antikörpern.

### ***Golimumab***

Gemäß Fachinformation fallen die identischen zusätzlichen GK-Leistungen an wie für Adalimumab [6; 7].

### ***Tocilizumab***

Vor Beginn einer Therapie mit Tocilizumab sollte ein Test auf eine inaktive/aktive Tuberkulose entsprechend der klinischen Leitlinien erfolgen [8; 9]. Hierfür fallen Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex [außer BCG]) und für eine Thoraxröntgenaufnahme an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-26 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Hautuntersuchungen (EBM 01745)	29,07 €
Intravenöse Infusion, Dauer 30 min (EBM 02100)	7,70 €
Intravenöse Infusion, Dauer 1 h (EBM 02100)	7,70 €
Tuberkulintestung (EBM 02200)	1,03 €
Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation (EBM 32030)	0,50 €
Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	0,40 €
Messung des MTX Serumspiegels (EBM 32055)	2,05 €
GOT (EBM 32069)	0,25 €
GPT (EBM 32070)	0,25 €
Gamma-GT (EBM 32071)	0,25 €
Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	4,45 €
HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,90 €
HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,50 €
Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	58,00 €
HBs-Antigen (EBM 32781)	5,50 €
HBV-DNA (EBM 32823)	89,50 €
Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	16,78 €
Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	71,00 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
BCG: Bacille-Calmette-Guérin; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV-DNA: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; HIV: humanes Immundefizienzvirus; MTX: Methotrexat.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Angaben der jeweiligen Fachinformationen entnommen [1-9; 13]. Die Kostenangaben ergeben sich aus dem EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 2. Quartal 2023) sowie der Hilfstaxe Anlage 3 zur Preisbildung für parenterale Lösungen [14; 15].

*Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-26 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-27 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Baricitinib	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	58,00 € (nur Jahr 1)
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	16,78 € (nur Jahr 1)
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>	HBs-Antigen (EBM 32781)	5,50 € (nur Jahr 1)
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>	HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,50 € (nur Jahr 1)
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,90 € (nur Jahr 1)
		HBV-DNA (EBM 32823)	89,50 € (nur Jahr 1)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>d</sup></b>			
Methotrexat	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	Messung des MTX Serumspiegels (EBM 32055)	24,60 €
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation (EBM 32030)	6,00 €
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>		
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>		
Abatacept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	<i>Unabhängig von der Administrationsart</i>	
		Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	58,00 € (nur Jahr 1)
		Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	16,78 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antigen (EBM 32781)	5,50 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,50 € (nur Jahr 1)
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,90 € (nur Jahr 1)
		HBV-DNA (EBM 32823)	89,50 € (nur Jahr 1)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Hautuntersuchungen (EBM 01745)	29,07 €
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	53,40 €
		Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	4,80 €
		GOT (EBM 32069)	3,00 €
		GPT (EBM 32070)	3,00 €
		Gamma-GT (EBM 32071)	3,00 €
		Tuberkulintestung (EBM 02200)	1,03 € (nur Jahr 1)
		<b>Zusätzlich nur bei intravenöser Infusion (ab 6 Jahren)</b>	
		Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	Jahr 1: 994 €; Folgejahre: 923 €
		Intravenöse Infusion, Dauer 30 min (EBM 02100)	Jahr 1: 107,80 €; Folgejahre: 100,10 €
Adalimumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	58,00 € (nur Jahr 1)
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	16,78 € (nur Jahr 1)
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>	HBs-Antigen (EBM 32781)	5,50 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,50 € (nur Jahr 1)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		HBc-Antikörper (EBM 32614)  HBV-DNA (EBM 32823)  Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)  Differenzial-Blutbild (EBM 32051)  GOT (EBM 32069)  GPT (EBM 32070)  Gamma-GT (EBM 32071)  Tuberkulintestung (EBM 02200)  Hautuntersuchungen (EBM 01745)	5,90 € (nur Jahr 1)  89,50 € (nur Jahr 1)  53,40 €  4,80 €  3,00 €  3,00 €  3,00 €  1,03 € (nur Jahr 1)  29,07 €
Etanercept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>  Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>  Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>  Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>	Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)  Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)  HBs-Antigen (EBM 32781)  HBs-Antikörper (EBM 32617)  HBc-Antikörper (EBM 32614)	58,00 € (nur Jahr 1)          16,78 € (nur Jahr 1)  5,50 € (nur Jahr 1)  5,50 € (nur Jahr 1)  5,90 € (nur Jahr 1)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		HBV-DNA (EBM 32823)	89,50 € (nur Jahr 1)
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	53,40 €
		Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	4,80 €
		GOT (EBM 32069)	3,00 €
		GPT (EBM 32070)	3,00 €
		Gamma-GT (EBM 32071)	3,00 €
Golimumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	58,00 € (nur Jahr 1)
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	16,78 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antigen (EBM 32781)	5,50 € (nur Jahr 1)
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,50 € (nur Jahr 1)
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,90 € (nur Jahr 1)
		HBV-DNA (EBM 32823)	89,50 € (nur Jahr 1)
		Hautuntersuchungen (EBM 01745)	29,07 €
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM 32575)	53,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Differenzial-Blutbild (EBM 32051)	4,80 €
		GOT (EBM 32069)	3,00 €
		GPT (EBM 32070)	3,00 €
		Gamma-GT (EBM 32071)	3,00 €
		Tuberkulintestung (EBM 02200)	1,03 € (nur Jahr 1)
Tocilizumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv <sup>a</sup>	<i>Unabhängig von der Administrationsart</i>	
		Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis complex (außer BCG) (EBM 32670)	58,00 € (nur Jahr 1)
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren <sup>b</sup>	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	16,78 € (nur Jahr 1)
<p>BCG: Bacille-Calmette-Guérin; bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV-DNA: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; HIV: humanes Immundefizienzvirus; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX.</p> <p>b: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs.</p> <p>c: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.</p> <p>d: Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der polyartikulär verlaufenden JIA vorgesehen.</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Baricitinib	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikanaiv <sup>a</sup>	13.599,94 €	Jahr 1: 181,18 €	Keine.	Jahr 1: 13.781,12 €
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikalerfahren <sup>b</sup>		Folgejahre: Keine.		Folgejahre: 13.599,94 €
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>				
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>				

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapekosten pro Patient in Euro
<b>Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>d</sup></b>					
Methotrexat	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikanaiv <sup>a</sup>	36,22 – 166,68 €	30,60 €	Keine.	66,82 – 197,28 €
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikalerfahren <sup>b</sup>				
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>				
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Abatacept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikalerfahren <sup>b</sup>	7.790,12 – 18.767,98 €	Jahr 1: s.c.: 278,48 €  i.v.: 386,28 €  Folgejahre: s.c.: 96,27 €  i.v.: 196,37 €	Jahr 1: s.c.: Keine.  i.v.: 994,00 €  Folgejahre: s.c.: Keine.  i.v.: 923,00 €	Jahr 1: s.c.: 8.068,60 – 19.046,46 €  i.v.: 9.170,40 – 20.148,26 €  Folgejahre: s.c.: 7.886,39 – 18.864,25 €  i.v.:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
					8.909,49 – 19.887,35 €
Adalimumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikanaiv <sup>a</sup>	6.218,69 – 11.434,33 €	Jahr 1: 278,48 €  Folgejahre: 96,27 €	Keine.	Jahr 1: 6.497,17 – 11.712,81 €  Folgejahre: 6.314,96 – 11.530,60 €
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikalerfahren <sup>b</sup>				
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>				
Etanercept	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikanaiv <sup>a</sup>	2.574,64 – 11.412,43 €	Jahr 1: 248,38 €  Folgejahre: 67,20 €	Keine.	Jahr 1: 2.823,02 – 11.660,81 €  Folgejahre: 2.641,84 – 11.479,63 €
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikalerfahren <sup>b</sup>				
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA <sup>c</sup>				
	Kinder und Jugendliche ab				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	2 Jahren mit jPsA <sup>c</sup>				
Golimumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikanaiv <sup>a</sup>	7.876,84 – 10.415,68 €	Jahr 1: 278,48 €  Folgejahre: 96,27 €	Keine.	Jahr 1: 8.155,32 – 10.694,16 €  Folgejahre: 7.973,11 – 10.511,95 €
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikalerfahren <sup>b</sup>				
Tocilizumab	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikanaiv <sup>a</sup>	7.427,93 – 11.099,20 €	Jahr 1: 74,78 €  Folgejahre: Keine.	Keine.	Jahr 1: 7.502,71 – 11.173,98 €  Folgejahre: 7.427,93 – 11.099,20 €
	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologikalerfahren <sup>b</sup>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapi ekosten pro Patient in Euro
<p>bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; s.c.: subkutan; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX.</p> <p>b: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs.</p> <p>c: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.</p> <p>d: Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der polyartikulär verlaufenden JIA vorgesehen.</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Kontraindikationen außer einer möglichen Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den Hilfsstoffen sind bei Baricitinib derzeit nicht bekannt. Daher ist Baricitinib prinzipiell für alle Patienten im Anwendungsgebiet geeignet. Etwaige Einschränkungen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Aufgrund der aktuellen medizinischen Weiterentwicklung im Bereich der JIA und der derzeit teils unklaren Relevanz anderer, ebenfalls erst kürzlich zugelassener systemischer Therapieoptionen in der klinischen Praxis sind Versorgungsanteile für Baricitinib allerdings nicht realistisch zu schätzen.

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

Da die Jahrestherapiekosten nur auf Ebene des individuellen Patienten angegeben werden, sind hier keine Änderungen zu erwarten.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus, Anzahl und Dauer der Behandlungen sowie die Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe wurden aus den jeweiligen Fachinformationen gezogen. Der Jahresverbrauch wurde ebenfalls auf Basis der Angaben der Fachinformationen berechnet.

Die Berechnung der Kosten für die einzelnen Wirkstoffe beruhen auf dem jeweiligen AVP, der der Lauer-Taxe entnommen wurde, und den Rabatten gemäß der §§ 130, 130a Abs. 1 und § 130a Abs. 3b SGB V. Die Angaben zur Packungsgröße entstammen ebenso der Lauer-Taxe.

Für die Angaben der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden ebenfalls die jeweiligen Fachinformationen herangezogen. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den Angaben im EBM-Katalog sowie in der Hilfstaxe.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Lilly Deutschland GmbH 2023. Fachinformation - Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
2. Pfizer Pharma GmbH 2023. Fachinformation - Lantarel® FS 7,5 mg /- 10 mg /- 15 mg /- 20 mg /- 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: März 2023).
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2019. Fachinformation - ORENCIA® 50 mg /- 87,5 mg /- 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Dezember 2019).
4. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021. Fachinformation - Humira® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze /- Injektionslösung im Fertigpen (Stand: Juni 2021).
5. Samsung Bioepis NL B.V. 2023. Fachinformation - Benepali® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze /- Injektionslösung im Fertigpen (Stand: Januar 2023).
6. MSD Sharp & Dohme GmbH 2020. Fachinformation - Simponi® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor (Stand: Oktober 2020).
7. MSD Sharp & Dohme GmbH 2023. Fachinformation - Simponi® 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor/- in einer Fertigspritze (Stand: Februar 2023).
8. Roche Pharma AG 2022. Fachinformation - RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: April 2022).
9. Roche Pharma AG 2022. Fachinformation - RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: April 2022).
10. Lauer-Fischer GmbH 2023. LAUER-TAXE® *Online 4.0* Stand: 15. Mai 2023.
11. Lilly Deutschland GmbH 2023. Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis).
13. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021. Fachinformation - Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: April 2021).

14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023. Einheitlicher Bewertungsmaßstab - Stand: 2. Quartal 2023 (Stand: 13.04.2023).
15. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) 2021. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen (Stand 1. Juni 2021).

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Baricitinib wurden der Fachinformation entnommen; für ausführliche Details, siehe Referenz [1].

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie sollte durch einen Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die dieses Arzneimittel angezeigt ist, Erfahrung hat.

##### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 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.

Bei Patienten, die starke OAT3-Inhibitoren (Inhibitoren von Organischen Anionen-Transportern vom Typ 3), wie etwa Probenecid, anwenden, oder bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min, sollte die empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten auf die Hälfte reduziert werden.

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

##### **Besondere Patientengruppen**

###### ***Kinder und Jugendliche (unter 2 Jahren)***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### ***Art der Anwendung***

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

### *Alternative Anwendung bei Kindern*

Bei pädiatrischen Patienten, die keine ganzen Tabletten schlucken können, 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.

Sollte aus irgendeinem Grund nicht die gesamte Suspension angewendet werden, soll keine weitere Tablette suspendiert und angewendet, sondern bis zur nächsten geplanten Dosis gewartet werden.

### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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.

Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine ANC  $< 1 \times 10^9$  Zellen/l, eine ALC  $< 0,5 \times 10^9$  Zellen/l oder ein Hämoglobinwert  $< 8$  g/dl beobachtet wurde, sollte eine Therapie nicht begonnen bzw. diese vorübergehend unterbrochen werden.

Vor Beginn einer Therapie mit Baricitinib sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien durchgeführt werden.

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 Impfeempfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen.

Die Lipidparameter sollten etwa 12 Wochen nach Beginn der Therapie überprüft werden, und die Patienten danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.

Falls im Rahmen von Routineuntersuchungen Erhöhungen von ALT oder AST beobachtet werden und eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird, ist die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z.B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte) sollte Baricitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten empfohlen, insbesondere für jene mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Bei Patienten mit kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt zu „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ und „Maligne Erkrankungen“) sollte Baricitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit anderen bekannten Risikofaktoren für VTE, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, sollte Baricitinib mit Vorsicht angewendet werden. Diese Risikofaktoren umfassen: Frühere VTE, größerer chirurgischer Eingriff, Immobilisation, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie und Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung.

Während der Behandlung mit Baricitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Baricitinib unabhängig von Dosierung und Anwendungsgebiet abzusetzen.

Bei Rauchern und Patienten mit einer Vorgeschichte einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Baricitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Die Kombination mit biologischen DMARDs, biologischen Immunmodulatoren oder anderen Januskinase (JAK)-Inhibitoren wird nicht empfohlen, da das Risiko eines additiven immunsuppressiven Effekts nicht ausgeschlossen werden kann.

Für rheumatoide Arthritis und JIA liegen nur begrenzte Daten, die die gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit potenten Immunsuppressiva außer Methotrexat (z.B. Azathioprin, Tacrolimus, Ciclosporin) betreffen, vor. Bei der Anwendung solcher Kombinationen ist Vorsicht geboten.

Bei schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen ist die Behandlung sofort abzusetzen.

Baricitinib sollte vorsichtig angewendet werden bei Patienten mit Divertikelerkrankung und insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig dauerhaft mit Arzneimitteln behandelt werden, die mit einem erhöhten Divertikulitisrisiko assoziiert sind.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

In vitro ist Baricitinib ein Substrat für Organische Anionen-Transporter (OAT)3, für das P-Glykoprotein (Pgp), das Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) und das Multidrug and Toxic Extrusion-Protein (MATE)2-K. Die empfohlene Dosis von Baricitinib bei Patienten, die gleichzeitig OAT3-Inhibitoren mit starkem Hemmpotenzial wie etwa Probenecid erhalten, ist auf die Hälfte zu reduzieren. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Leflunomid oder Teriflunomid und Baricitinib ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung der OAT3-Inhibitoren Ibuprofen und Diclofenac kann zu einer erhöhten Baricitinib-Exposition führen, jedoch ist ihr Hemmpotential gegenüber OAT3 schwächer als das von Probenecid und daher ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht zu erwarten.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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

Baricitinib soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Baricitinib verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

### **Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten, die Nebenwirkungen entwickeln, ist eine adäquate Behandlung einzuleiten.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Baricitinib ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (Annex I Ib des European Public Assessment Reports [EPAR] [2]).

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

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

#### Risk-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (Annex I Id des EPAR [2]).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

#### Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

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

#### ***Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe***

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Annex IId des EPAR zu Baricitinib [2]. Das Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe muss folgende Kernelemente enthalten:

- Aussagen zur Indikation und Dosierung, um zu betonen, für welche Patienten Baricitinib infrage kommt.
- Baricitinib erhöht das potentielle Risiko von Infektionen. Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, sofort medizinischen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Da bei älteren Patienten und Diabetes-Patienten generell eine höhere Infektionsinzidenz vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten. Baricitinib sollte bei Patienten ab 65 Jahren nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.
- Die Baricitinib-Behandlung ist im Fall eines Herpes zoster oder bei jeder anderen Infektion, die nicht auf eine Standardtherapie anspricht, zu unterbrechen. Die Behandlung darf erst wieder aufgenommen werden, nachdem die Infektion abgeheilt ist. Patienten sollen während oder unmittelbar vor einer Baricitinib-Behandlung keine attenuierten Lebendimpfstoffe erhalten.
- 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.

- Verordnende Ärzte sollen die Patienten auf Virushepatitis testen, bevor eine Baricitinib-Behandlung begonnen wird. Eine aktive Tuberkulose soll ebenfalls ausgeschlossen werden.
- Die Baricitinib-Behandlung ist mit einer Hyperlipidämie assoziiert. Verordnende Ärzte sollen die Lipid-Parameter der Patienten überprüfen und gegebenenfalls eine Hyperlipidämie behandeln.
- Baricitinib erhöht das Risiko von Venenthrombosen und Lungenembolien. Bei Patienten mit anderen bekannten Risikofaktoren für VTE, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, sollte Baricitinib mit Vorsicht angewendet werden. Patienten müssen angewiesen werden, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen von TVT/LE sofort medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen.
- Bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren, die eine Behandlung mit JAK-Inhibitoren, einschließlich Baricitinib, erhalten, besteht ein potenziell erhöhtes Risiko von MACE. Bei Patienten ab 65 Jahren, Rauchern oder ehemaligen Langzeitrauchern und Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Baricitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.
- Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Baricitinib, erhielten, wurde von Lymphomen und anderen malignen Erkrankungen berichtet. Bei Patienten ab 65 Jahren, Rauchern oder ehemaligen Langzeitrauchern oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z.B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte) sollte Baricitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.
- Die Baricitinib-Behandlung ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, da präklinische Daten ein vermindertes Wachstum sowie Missbildungen der Föten zeigten. Die Ärzte müssen Frauen im gebärfähigen Alter darauf hinweisen, dass während der Anwendung von Baricitinib und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden ist. Falls eine Schwangerschaft geplant ist, soll die Baricitinib-Behandlung beendet werden.
- Das Ziel und die Anwendung des Patientenpasses.

### ***Patientenpass***

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Annex IId des EPAR zu Baricitinib [2]. Der Patientenpass muss folgende Kernelemente enthalten:

- Die Baricitinib-Behandlung kann das Risiko von Infektionen sowie viraler Reaktivierung erhöhen. Diese können schwerwiegend werden, wenn sie nicht behandelt werden.

- Anzeichen und Symptome einer Infektion, einschließlich allgemeiner Symptome, und insbesondere Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose- und eines Herpes zoster; eine Warnung für die Patienten, sofort medizinischen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hinweisen.
- Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls sollten Patienten sofort medizinischen Rat einholen.
- Baricitinib darf während einer Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Die Patientinnen müssen ihren Arzt informieren, falls sie schwanger werden (oder schwanger werden möchten).
- Baricitinib kann Blutgerinnsel im Bein verursachen, die in die Lunge wandern können. Gemeinsam mit dem Warnhinweis für Patienten, sofort medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome eines Blutgerinnsels auftreten, wird eine Beschreibung dieser Anzeichen und Symptome zur Verfügung gestellt.
- Baricitinib kann nicht-melanozytären Hautkrebs verursachen. Die Patienten sollten Rücksprache mit ihrem Arzt halten, wenn während oder nach der Therapie neue Hautveränderungen auftreten bzw. wenn sich bestehende Läsionen verändern.
- Die Kontaktdaten des verordnenden Arztes.
- Die Patienten sollen den Patientenpass jederzeit mit sich tragen und diesen anderen Ärzten oder medizinischem Fachpersonal, von denen sie behandelt werden, zeigen.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Baricitinib sieht der RMP Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [2], siehe Tabelle 3-30. Die nachfolgenden Angaben sind dem EPAR entnommen worden [3].

Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Herpes zoster	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitt 4.8</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In SmPC Abschnitt 4.4 wird empfohlen, den Patienten im Falle einer Infektion sorgfältig zu überwachen und die Behandlung mit Baricitinib vorübergehend zu unterbrechen und erst dann wieder aufzunehmen, wenn die Infektion abgeklungen ist. Darüber hinaus wird empfohlen, dass bei allen Patienten, einschließlich der Patienten mit JIA, vor Beginn der Behandlung alle Impfungen auf den neuesten Stand gebracht werden sollten.</li> </ul> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufklärungsmaterial für Fachkräfte des Gesundheitswesens</li> <li>• Patienten-Warnkarte</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Herpes zoster</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Inzidenz von Herpes zoster bei Patienten, die mit Baricitinib behandelt wurden.</p> <p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
VTE	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 (TVT und LE) PIL Abschnitt 2</p> <p>Abschnitt 4.2 der SmPC gibt an, dass eine Dosis von 2 mg einmal täglich für Patienten mit erhöhtem VTE-, MACE- und Malignitätsrisiko, Patienten im Alter von <math>\geq 65</math> Jahren sowie Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen in der Vorgeschichte empfohlen wird.</p> <p>In Abschnitt 4.4 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass Baricitinib bei Patienten mit kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind. Bei Patienten mit bekannten</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Thromboembolien</li> <li>• Formular zum Follow-Up für Gerinnungs- und/oder Blutgerinnungsstörungen.</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zum Vergleich der Inzidenz von VTE, einschließlich VTE, die auf der Grundlage klinischer Informationen validiert wurden, bei Patienten, die Baricitinib erhielten und wegen einer</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, sollte Baricitinib mit Vorsicht verwendet werden. Zu den VTE-Risikofaktoren, die nicht zu den kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren zählen, gehören frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisierung, die Verwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie sowie vererbte Gerinnungsstörungen. Wenn klinische Merkmale einer VTE auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen und die Patienten sollten umgehend untersucht und angemessen behandelt werden.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufklärungsmaterial für Fachkräfte des Gesundheitswesens</li> <li>• Patienten-Warnkarte</li> <li>• DHPC</li> </ul>	<p>mittelschweren bis schweren Erkrankung behandelt wurden:</p> <p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> <li>• Randomisierte, kontrollierte Sicherheitsstudien nach der Zulassung in den USA (JAJA/JAJD)</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
<p>Malignitäten (einschließlich Lymphome und typischerweise Virus-induzierte Malignome, wie Gebärmutterhalskrebs und viele Oropharynxkarzinome)</p>	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <p>SmPC Abschnitte 4.2 und 4.4</p> <p>Abschnitt 4.2 der SmPC gibt an, dass eine Dosis von 2 mg einmal täglich für Patienten mit erhöhtem VTE-, MACE- und Malignitätsrisiko, Patienten im Alter von <math>\geq 65</math> Jahren sowie Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen in der Vorgeschichte empfohlen wird.</p> <p>In Abschnitt 4.4 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass Baricitinib bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die gegenwärtig oder in der Vergangenheit lange geraucht haben, oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für bösartige Erkrankungen (z.B. gegenwärtige bösartige Erkrankungen oder bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte) nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Krebs/Neoplasien</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zum Vergleich der Häufigkeit von bösartigen Erkrankungen bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben, mit Patienten, die andere Medikamente erhalten haben:</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufklärungsmaterial für Fachkräfte des Gesundheitswesens</li> <li>• DHPC</li> </ul>	<p>Mittelschwere bis schwere rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> <li>• Randomisierte, kontrollierte Sicherheitsstudien nach der Zulassung in den USA (JAJA/JAJD)</li> </ul> <p>Mittelschwere bis schwere Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
<p>Schwerwiegende und opportunistische Infektionen (einschließlich TB, Candida-Infektionen, PML)</p>	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Abschnitt 4.4 der SmPC weist darauf hin, dass vor Beginn der Behandlung von Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen die Risiken und der Nutzen der Behandlung abgewogen werden sollten. Bei Patienten über 65 Jahren sollte Baricitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind. Außerdem wird empfohlen, den Patienten bei Auftreten einer Infektion sorgfältig zu überwachen und die Behandlung mit Baricitinib bei jeder Infektion, die nicht auf die Standardtherapie anspricht, vorübergehend zu unterbrechen. Die Behandlung sollte nicht erneut aufgenommen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 empfiehlt, dass Patienten untersucht werden sollten, um aktive TB und aktive Virushepatitis vor Beginn der Behandlung mit Baricitinib auszuschließen.</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 weist darauf hin, dass abgeschwächte Lebendimpfstoffe nicht während oder unmittelbar vor einer Behandlung verwendet werden sollten. Darüber hinaus wird empfohlen, dass bei allen Patienten, einschließlich der Patienten</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up einer Candida-Infektion</li> <li>• Formular zum Follow-Up von Lungenentzündungen</li> <li>• Formblatt zum Follow-Up einer Virusreaktivierung</li> <li>• Formblatt zum Follow-Up von nicht spezifizierten Infektionen</li> <li>• Formular zum Follow-Up von extrapulmonaler TB</li> <li>• Formular zum Follow-Up von Lungentuberkulose</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zum Vergleich der Inzidenz schwerer und opportunistischer Infektionen (einschließlich TB, Candida und PML) bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben, mit Patienten, die andere Medikamente zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Erkrankungen erhalten haben:</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>mit JIA, vor Beginn der Behandlung alle Impfungen auf den neuesten Stand gebracht werden sollten.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufklärungsmaterial für Fachkräfte des Gesundheitswesens</li> <li>• Patienten-Warnkarte</li> <li>• DHPC</li> </ul>	<p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> <li>• Randomisierte, kontrollierte Sicherheitsstudien nach der Zulassung in den USA (JAJA/JAJD)</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
Myelosuppression (Agranulozytose)	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <p>SmPC Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.3</p> <p>In den Abschnitten 4.2 und 4.4 der SmPC wird empfohlen, dass die Behandlung bei Patienten mit einer Leukozytenzahl oder einem Hämoglobinwert unter einem bestimmten Wert nicht begonnen oder vorübergehend unterbrochen werden sollte.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Erkrankungen des Blutes und des Knochenmarks</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Inzidenz von Myelosuppression bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben:</p> <p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <p>SmPC Abschnitte 4.8 (Anstieg der CPK)</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Rhabdomyolyse</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Inzidenz von Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben.</p> <p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
<p>Potential für einen arzneimittelinduzierten Leberschaden</p>	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <p>SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p>In Abschnitt 4.2 der SmPC wird empfohlen, dass Baricitinib nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden soll.</p> <p>In Abschnitt 4.4 wird empfohlen, dass die Anwendung von Baricitinib unterbrochen werden sollte, wenn Erhöhungen von ALT oder AST beobachtet werden und der Verdacht auf eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung besteht.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zur Überwachung von Lebererkrankungen</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Inzidenz von potenziellen arzneimittelinduzierten Leberschäden bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben:</p> <p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Gastrointestinale Perforation	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Fisteln und/oder gastrointestinaler Perforation</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Inzidenz von gastrointestinaler Perforation bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben: Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
MACE (als Folge einer Hyperlipidämie)	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 (Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie) In Abschnitt 4.2 der SmPC heißt es, dass eine Dosis von 2 mg einmal täglich für Patienten mit erhöhtem VTE-, MACE- und Malignitätsrisiko, für Patienten im Alter von <math>\geq 65</math> Jahren und für Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen in der Vorgeschichte empfohlen wird. SmPC Abschnitt 4.4 empfiehlt, dass Lipidparameter 12 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach gemäß den internationalen Leitlinien für Hyperlipidämie bewertet werden sollten. Außerdem empfiehlt Abschnitt 4.4 der SmPC, dass Baricitinib bei Patienten über 65 Jahren, bei</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Herzerkrankungen</li> <li>• Formular zum Follow-Up eines Schlaganfalls</li> <li>• Formular zum Follow-Up der Mortalität</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zum Vergleich der Inzidenz von Hyperlipidämie und MACE bei</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Patienten, die gegenwärtig oder in der Vergangenheit lange geraucht haben, und bei Patienten mit einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Vorgeschichte nur dann angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufklärungsmaterial für Fachkräfte des Gesundheitswesens (Lipidüberwachung)</li> <li>• Patienten-Warnkarte</li> <li>• DHPC</li> </ul>	<p>Patienten, die Baricitinib erhalten haben:</p> <p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> <li>• Randomisierte, kontrollierte Sicherheitsstudien nach der Zulassung in den USA (JAJA/JAJD)</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
<p>Fetale Missbildung(en) nach Exposition <i>in utero</i></p>	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <p>SmPC Abschnitte 4.3, 4.6 und 5.3 Die SmPC-Abschnitte 4.3 und 4.6 weisen darauf hin, dass eine Schwangerschaft eine Kontraindikation darstellt.</p> <p>Abschnitt 4.6 der SmPC weist darauf hin, dass Patientinnen im gebärfähigen Alter eine wirksame Verhütungsmethode anwenden sollten, um eine Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens 1 Woche nach der letzten Behandlung zu vermeiden.</p> <p>Abschnitt 4.6 der SmPC weist außerdem darauf hin, dass eine Entscheidung getroffen werden muss, ob entweder das Stillen unterbrochen oder die Therapie mit Baricitinib abgebrochen werden soll.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufklärungsmaterial für Fachkräfte des Gesundheitswesens</li> <li>• Patienten-Warnkarte</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenerhebung während der Schwangerschaft – Formular zum Follow-Up der Mutter</li> <li>• Datenerhebung während der Schwangerschaft – Formular zum Follow-Up des Vaters</li> <li>• Ergebnis der Schwangerschaft – Formular zum Follow-Up der Mutter</li> <li>• Ergebnis der Schwangerschaft – Formular zum Follow-Up des Vaters</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung fötaler Missbildungen nach Exposition <i>in utero</i> bei Patienten, die</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		Baricitinib zur Behandlung sowohl der rheumatoiden Arthritis als auch der atopischen Dermatitis erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
Langzeit-Sicherheit	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8 (Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie)</p> <p>Es sind keine zusätzlichen Empfehlungen in der SmPC enthalten als die bereits für Malignität und MACE genannten.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine.</p>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Herzerkrankungen</li> <li>• Formular zum Follow-Up eines Schlaganfalls</li> <li>• Formular zum Follow-Up der Mortalität</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Langzeitsicherheit bei Patienten, die mit Baricitinib behandelt wurden. Rheumatoide Arthritis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> Atopische Dermatitis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
Anwendung bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre)	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 (Lymphozytose) und 5.2</p> <p>SmPC-Abschnitt 4.2 besagt, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die klinische Erfahrung bei Patienten ≥ 75 Jahre sehr begrenzt ist.</li> <li>• eine Dosis von 2 mg wird einmal täglich empfohlen für Patienten mit höherem Risiko für VTE, MACE, und Malignität, für</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Patienten im Alter von <math>\geq 65</math> Jahren und für Patienten mit einer Vorgeschichte mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine.</p>	<p>Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Inzidenz der Anwendung bei sehr alten (<math>\geq 75</math> Jahre) Patienten, die mit Baricitinib behandelt wurden.</p> <p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit Anzeichen von Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitt 4.4</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 empfiehlt, dass ein Screening auf virale Hepatitis durchgeführt werden sollte, bevor die Behandlung durchgeführt wird, und dass bei positivem Test ein Leberspezialist konsultiert werden sollte.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Follow-Up von Lebererkrankungen</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Anwendung bei Patienten mit einer Vorgeschichte von oder derzeitigen lymphoproliferativen Erkrankungen	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitt 4.4</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Anwendung bei Patienten mit aktiver oder kürzlich zurückliegender primärer oder rezidivierender bösartiger Erkrankung	[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:]  [Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Langzeitsicherheit bei pädiatrischen Patienten einschließlich Wachstum, Knochenentwicklung, Reife und pubertärer Entwicklung und unerwünschter Reaktion auf Impfungen	[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitt 4.2  SmPC Abschnitt 4.2 besagt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren sind noch nicht nachgewiesen worden. Es sind keine Daten verfügbar.</li> <li>• die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei Kindern im Alter von weniger als 18 Jahren mit atopischer Dermatitis oder Alopecia areata wurden noch nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.</li> </ul> [Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Langfristige Verlängerung bei Kindern mit JIA (Studie JAHX)</li> </ul>
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CPK: Kreatinphosphokinase; DHPC: Dear Healthcare Professional Communication; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; LE: Lungenembolie; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis); PML: progressive multifokale Leukoenzephalopathie; SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); TB: Tuberkulose; TVT: tiefe Venenthrombose; VTE: venöses thromboembolisches Ereignis. Quelle: [3].		

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben wurden der Fachinformation sowie dem EPAR und seinen Anhängen zu Baricitinib entnommen

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Lilly Deutschland GmbH 2023. Fachinformation - Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. Olumiant EPAR Product Information.
3. European Medicines Agency (EMA) 2023. Assessment report Olumiant (International non-proprietary name: baricitinib) - Procedure No. EMEA/H/C/004085/X/0035/G.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung des Patienten (in Grundpauschale enthalten)	[Bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen:] Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient sorgfältig zu überwachen. (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja
2	Test auf Tuberkulose z.B. GOP 32670, 34241, 02200	Die Patienten sollten vor Beginn einer Baricitinib-Therapie auf Tuberkulose (TB) getestet werden. (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Screening auf Virushepatitis z. B. GOP 32781, 32823, 32617, 32614	Vor Beginn einer Baricitinib-Therapie sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien durchgeführt werden. (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja
4	Überwachung auf Expression von Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNA GOP 32823	[...] Solche Patienten sollten auf die Expression von Hepatitis-B-Virus(HBV)-DNA überwacht werden. <sup>a</sup> (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja
5	Diagnostik von Patienten mit Verdacht auf tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) z.B. GOP 32027, 33072, 33076, 17362, 33040	Die Patienten [mit klinischen Merkmalen von TVT/LE] sollten umgehend <u>diagnostiziert</u> [...] werden. (S. 3, Abschnitt 4.4)	Ja
6	Kontrolle der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) GOP 32121, 32122	Überwachungsempfehlung: Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung (S. 3, Abschnitt 4.4)	Nein
7	Kontrolle der absoluten Lymphozytenzahl (ALC) GOP 32121, 32122	Überwachungsempfehlung: Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung (S. 3, Abschnitt 4.4)	Nein
8	Kontrolle des Hämoglobinwerts GOP 32122, 32038	Überwachungsempfehlung: Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung (S. 3, Abschnitt 4.4)	Nein
9	Kontrolle der Lipidparameter GOP 32882, 32060	Überwachungsempfehlung: 12 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie. (S. 3, Abschnitt 4.4)	Ja
10	Kontrolle der Lebertransaminasen GOP 32058, 32069, 32070, 32071, 32068	Überwachungsempfehlung: Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung. (S. 3, Abschnitt 4.4)	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
<p>ALC: absolute Lymphozytenzahl; ANC: absolute Neutrophilenzahl; GOP: Gebührenordnungsposition; HBV-DNA: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; LE: Lungenembolie; TB: Tuberkulose; TVT: tiefe Venenthrombose.</p> <p>a: Falls HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren, um zu entscheiden, ob die Behandlung zu unterbrechen ist.</p> <p>Quelle: [1].</p>			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben basierend auf der aktuellen Fachinformation (Stand: November 2023) [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die EBM-Version vom 2. Quartal 2023 verwendet [2].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Lilly Deutschland GmbH 2023. Fachinformation - Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023. Einheitlicher Bewertungsmaßstab - Stand: 2. Quartal 2023 (Stand: 13.04.2023).