

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Baricitinib (Olumiant®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Übersicht über die wichtigsten krankheitsbezogenen Charakteristika	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AtD	Atopische Dermatitis
bDMARD	Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff)
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
DBW	Doppelblindes Withdrawal
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff)
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
i.v.	Intravenös
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
jPsA	Juvenile Psoriasis-Arthritis
KI	Konfidenzintervall
LSM	Least squares mean (Mittelwert der kleinsten Quadrate)
MTX	Methotrexat
NSAR	Nicht-steroidales Antirheumatikum
OLLI	Open-Label Lead-In
Ped-ACR	Pediatric American College of Rheumatology

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
pJIA	Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
RF (+, -)	Rheumafaktor (-positiv bzw. -negativ)
s.c.	Subkutan
SE	Standard error (Standardfehler)
sJIA	Systemische juvenile idiopathische Arthritis
VTE	Venöse thromboembolische Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Baricitinib
Handelsname:	Olumiant®
ATC-Code:	L04AA37
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41223
Pharmazentralnummer (PZN)	18840456 ^a (1 mg, 28 Filmtabletten) 12652854 (2 mg, 28 Filmtabletten) 12652908 (2 mg, 98 Filmtabletten) 12652920 (4 mg, 28 Filmtabletten) 12652943 (4 mg, 98 Filmtabletten)
ICD-10-GM-Code	M08.0: Juvenile idiopathische Arthritis, adulter Typ M08.3: Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form M08.4: Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form M08.8: Sonstige juvenile Arthritis L40.5 + M09.0: Psoriasis-Arthropathie (Juvenile Arthritis bei Psoriasis)
Alpha-ID	M08.0: I6564: Juvenile chronische Polyarthritis vom adulten Typ I89476: Juvenile chronische Polyarthritis vom Erwachsenentyp mit Rheumafaktor-Nachweis I89477: Juvenile chronische Polyarthritis vom Erwachsenentyp ohne Rheumafaktor-Nachweis I128130: Juvenile Rheumafaktor-positive Polyarthritis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>M08.3: I87144: Juvenile chronische Polyarthritits I80145: Juvenile chronische seronegative Polyarthritits I80146: Juvenile chronische seronegative Polyarthropathie I126529: Juvenile Rheumafaktor-negative Polyarthritits I119937: Juvenile Rheumafaktor-negative Polyarthritits mit antinukleären Antikörpern I89478: Oligoartikulär beginnende Form der chronischen juvenilen Arthritis, im Verlauf polyartikulär [extended oligoarthritits] I90566: Polyartikulär beginnende Form der juvenilen Arthritis</p> <p>M08.4: I6568: Juvenile chronische Arthritis, oligoartikulär beginnende Form I120124: Juvenile Oligoarthritits I128129: Juvenile oligoartikuläre Arthritis</p> <p>M08.8: I120123: Enthesitis-assoziierte Arthritis I132646: Unklassifizierte idiopathische juvenile Arthritis</p> <p>L40.5 + M09.0: I99658: Juvenile Arthritis bei Psoriasis I120328: Juvenile psoriatische Arthritis I120327: Psoriasis-Arthritis, juvenile Form</p>
a: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht in Verkehr gebracht.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>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"> • Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär), • Enthesitis-assoziierte Arthritis, und • Juvenile Psoriasis-Arthritis. <p>Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.^b</p>	15.09.2023	A
<p>DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; RF (+, -): Rheumafaktor (-positiv bzw. -negativ). a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Gemäß Fachinformation.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Rheumatoide Arthritis</u> Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen). ^a	13.02.2017
<u>Atopische Dermatitis</u> Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren ^d , die für eine systemische Therapie infrage kommen.	19.10.2020 ^b 18.10.2023 ^c
<u>Alopecia areata</u> ^e Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von schwerer Alopecia areata bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). ^a	20.06.2022
DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff a: Siehe entsprechende Abschnitte in der Fachinformation. b: Datum der Zulassungserteilung für die erwachsenen Patienten. c: Datum der Zulassungserteilung für die pädiatrischen Patienten. d: Zusammenlegung der Nutzenbewertungsverfahren für pädiatrische Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis und für pädiatrische Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis; letztere Indikation wird in einem separaten Nutzendossier beschrieben. e: Da Baricitinib für diese Indikation nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig ist, wurde für diese Indikationserweiterung keine Nutzenbewertung durchgeführt.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b, c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	polyartikulär verlaufende ^d JIA – Biologika-naiv ^e	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
	polyartikulär verlaufende ^d JIA – Biologika-erfahren ^f	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
	EAA ^g	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^h
	jPsA ^g	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ⁱ

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.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

c: Es wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und/oder Glukokortikoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Hiervon

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b, c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
unbenommen sollte im Rahmen einer Schubtherapie der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und/oder intraartikulär) grundsätzlich möglich sein.		
d: Die polyartikulär verlaufende JIA umfasst die beiden JIA-Subtypen pJIA und erweiterte oligoartikuläre JIA.		
e: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX.		
f: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs.		
g: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.		
h: 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.		
i: Gemäß G-BA kann der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator angesehen werden.		

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

Lilly beantragte mit Schreiben vom 15. Juli 2022 eine Beratung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), u.a. mit der Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (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. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs bezüglich der zVT ist in Tabelle 1-6 dargestellt.

Der G-BA hat insgesamt vier Teilanwendungsgebiete festgelegt: Bei der polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) erfolgt eine Unterteilung in Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen krankheitsmodifizierenden anti-rheumatischen Wirkstoffen (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, DMARD) (einschließlich Methotrexat [MTX]) angesprochen haben, sowie Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren biologischen krankheitsmodifizierenden anti-rheumatischen Wirkstoffen (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.

Für die Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) und die juvenile Psoriasis-Arthritis (jPsA) erfolgt jeweils keine weitere Unterteilung nach Vortherapie; die zVT für beide lautet jeweils „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“, wobei der G-BA hier als geeignete Komparatoren für klinische Studien Adalimumab und Etanercept (EAA) bzw. Etanercept (jPsA) festgelegt hat.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Nutzen von Baricitinib ergibt sich aus der Zulassungsstudie I4V-MC-JAHV (JUVE-BASIS), einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase 3 Studie. Aufgrund der verwendeten Vergleichstherapie eignet sich diese Studie nicht für die Frühe Nutzenbewertung. Auch wurden im Rahmen der systematischen Recherche keine anderen Studien für die Frühe Nutzenbewertung identifiziert, welche die Anforderungen des G-BA erfüllen. Entsprechend beansprucht Lilly für keine der betrachteten Teilpopulationen einen Zusatznutzen von Baricitinib ggü. der jeweiligen zVT.

Die Ergebnisse aus der JAHV Studie sind in Abschnitt 1.6 dargestellt, zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und der Relevanz von Baricitinib für die Behandlung der aktiven JIA bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren, die unzureichend auf eine oder mehrere vorangegangene DMARD-Therapien angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	polyartikulär verlaufende ^c JIA – Biologika-naiv ^d	nein
	polyartikulär verlaufende ^c JIA – Biologika-erfahren ^e	nein
	EAA ^f	nein
	jPsA ^f	nein
bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Die polyartikulär verlaufende JIA umfasst die beiden JIA-Subtypen pJIA und erweiterte oligoartikuläre JIA. d: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX. e: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs. f: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.		

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

Es wird kein Zusatznutzen beansprucht. Der medizinische Nutzen wird in Abschnitt 1.6 beschrieben.

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

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

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

Baricitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven JIA bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren und älter, die zuvor unzureichend auf eine oder mehrere cDMARD- oder bDMARD-Therapie(n) angesprochen oder diese nicht vertragen haben: Polyartikuläre JIA (Rheumafaktorpositive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), EAA und jPsA.

Die JIA ist mit einer Prävalenz von 0,1 bis 0,2% die häufigste rheumatologische Erkrankung des Kindesalters. In Deutschland erhalten etwa sieben von 100 000 Kindern jedes Jahr eine entsprechende Diagnose. Sie umfasst alle Formen der chronischen pädiatrischen Arthritis. 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. Von der JIA sind nicht nur die Gelenke in Form von Entzündungen und daraus resultierenden Schmerzen und Bewegungseinschränkungen betroffen, sondern ebenfalls extra-artikuläre Strukturen. Dies schließt die Augen, die Haut und die inneren Organe ein, was zu Entwicklungsstörungen, Funktionseinschränkungen bzw. Behinderungen und schließlich einer Verkürzung der Lebenserwartung führen kann. Die Erkrankung geht somit mit einer signifikanten Morbidität einher. Die JIA schlägt sich zudem auch in der Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten und ihrem psychosozialen Wohlbefinden nieder.

Die JIA kann sich über das Kindes- und Jugendalter hinaus auf die Gesundheit der Patienten auswirken, abhängig vom JIA-Subtyp und der Krankheitsaktivität. Etwa die Hälfte der Patienten weist im frühen Erwachsenenalter weiterhin eine aktive Erkrankung auf, und ca. 30% der Patienten leidet an einer Form der körperlichen Behinderung bedingt durch Folgeschäden der JIA.

Basierend auf der Anzahl der betroffenen Gelenke, dem Vorliegen systemischer Symptome sowie der Nachweisbarkeit des Rheumafaktors (RF) wird die JIA gemäß den Kriterien der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) in verschiedene Subtypen unterteilt: oligoartikuläre (persistierend oder erweitert) JIA, polyartikuläre JIA (pJIA; weiter charakterisierbar basierend auf der An- bzw. Abwesenheit von Rheumafaktor in RF+ oder RF-),

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

systemische JIA (sJIA), jPsA, EAA sowie undifferenzierte Arthritis. Eine Übersicht über die wichtigsten krankheitsbezogenen Charakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten JIA-Subtypen findet sich in der nachfolgenden Tabelle 1-8.

Tabelle 1-8: 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 ^a	≥ 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)
Krankheitsäquivalent bei Erwachsenen	Nicht zutreffend	RF+ rheumatoide Arthritis	Potenzielle seronegative rheumatoide Arthritis	Spondyloarthropatien	Psoriasis-Arthritis
<p>EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; 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>					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Eine kausale Therapie der JIA ist bisher nicht möglich. So stellt für jegliche Form der JIA eine rasche und effektive Kontrolle des Entzündungsgeschehens mit dem Erreichen einer Krankheitsremission das primäre Therapieziel dar. Die Therapie erfolgt dabei in einem „Treat-to-Target“ Ansatz, also im besten Fall bis zum Erreichen einer Krankheitsremission, mindestens aber bis zur Verhinderung einer weiteren Krankheitsprogression. Es 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 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. Allen für diese Patientenpopulation relevanten Therapieoptionen ist gemein, dass die Anwendung intravenös oder subkutan erfolgen muss.

Bei der vom Anwendungsgebiet von Baricitinib umfassten Zielpopulation handelt es sich um cDMARD oder bDMARD vorbehandelte Patienten, die aufgrund unzureichenden Ansprechens oder Unverträglichkeit eine weitere systemische Therapie benötigen.

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 schließen, da teils stark vorbehandelte Patienten mit Baricitinib 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.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib bei Patienten mit JIA wurde in der zulassungsbegründenden JAHV Studie untersucht. Die JAHV Studie war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie im 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Studie untergliederte sich in folgende Phasen:

- Screening (1 – 42 Tage);
- 2-wöchige Safety/Pharmakokinetik (PK)-Phase, in der alle Patienten gemäß ihres Körpergewichts angepasste Dosen von Baricitinib über zwei Wochen erhielten;
- 12-wöchige Open-Label Lead-In (OLLI)-Phase, in der alle Patienten eine stabile, an das Körpergewicht angepasste Baricitinib-Dosis über 12 Wochen erhielten;
- Bis zu 32-wöchige doppelblinde Withdrawal (DBW)-Phase, in der alle Patienten mit Ansprechen auf die Behandlung in der OLLI-Phase (gemessen mittels Pediatric American College of Rheumatology [Ped-ACR]-30-Ansprechen) 1:1 auf Baricitinib (Kinder und Jugendliche von 9 bis einschließlich 17 Jahren erhielten 4 mg Baricitinib einmal täglich, Kinder von 2 bis 8 Jahren erhielten 2 mg Baricitinib einmal täglich) oder Placebo (einmal täglich) randomisiert wurden;
- 28-tägige Post-Treatment Follow-up-Phase.

Für den primären Endpunkt der Zeit bis zum Krankheitsschub in der DBW-Phase konnte gezeigt werden, dass das Risiko für einen Krankheitsschub unter Baricitinib statistisch signifikant um 75,9% im Vergleich zu Placebo reduziert war (Hazard Ratio [HR] = 0,241; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Krankheitsschub wurde im Baricitinib-Arm nicht erreicht (95%-Konfidenzintervall [KI]: nicht erreicht; nicht erreicht), im Placebo-Arm betrug sie 27,14 Wochen (95%-KI: 15,29; nicht erreicht). Bis zum Ende der DBW-Phase trat bei 14 Patienten (17,1%) im Baricitinib-Arm und bei 41 Patienten (50,6%) im Placebo-Arm ein Krankheitsschub auf. 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 in der OLLI-Phase ursprünglich unter Baricitinib erreichte Ped-ACR-30-Ansprechrates auf ähnlich hohem Niveau: Der unter Baricitinib am Ende der DBW-Phase beobachtete Anteil von 67,1% lag mit dem am Ende der OLLI-Phase beobachteten Anteil von 76,3% in einer ähnlichen Größenordnung.

Ab Woche 20 hatte ein jeweils statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten im Baricitinib-Arm ein Ped-ACR-30-, -50-, -70- und -90-Ansprechen als im Placebo-Arm. Auch die Anteile der Patienten mit inaktiver Erkrankung und minimaler Krankheitsaktivität waren unter Baricitinib jeweils höher als unter Placebo (19 Patienten [23,2%] vs. 11 Patienten [13,6%] bzw. 36 Patienten [43,9%] vs. 22 Patienten [27,2%]).

Des Weiteren zeigten sich relevante und statistisch signifikante Vorteile für Baricitinib ggü. Placebo für die Veränderung (jeweils in der DBW-Phase) des physischen Summenscores des Child Health Questionnaire Parent Form 50 (CHQ-PF50) (Mittelwert der kleinsten Quadrate [least squares mean, LSM] Differenz Baricitinib vs. Placebo: 6,04 [Standardfehler (standard

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

error, SE): 2,270]; 95%-KI: [1,55; 10,52]; $p = 0,009$) sowie der Veränderung des Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27 Scores (LSM Differenz Baricitinib vs. Placebo: -4,33 [SE: 1,328]; 95%-KI: [-6,95; -1,70]; $p = 0,001$) und der Veränderung des Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) Schmerzscores (LSM Differenz Baricitinib vs. Placebo: -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.

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.

Die Ergebnisse der vorliegenden Subgruppenanalysen zu den JIA-Subtypen sind konsistent mit denjenigen der Hauptanalyse.

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 höher als unter Placebo. Unerwünschte Ereignisse waren in der Regel von leichter oder mittelschwerer Ausprägung. Mit geeigneten medizinischen Maßnahmen sind diese gut handhabbar.

Insgesamt stellt Baricitinib also eine effektive, orale, systemische Therapieoption dar, die die Versorgungslücke für pädiatrische Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf cDMARD und bDMARD füllt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	polyartikulär verlaufende JIA – Biologika-naiv ^b	1.017
	polyartikulär verlaufende JIA – Biologika-erfahren ^c	391
	EAA ^d	305 – 387
	jPsA ^d	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: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX.
c: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs.
d: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	polyartikulär verlaufende JIA – Biologika-naiv ^b	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv ^b	Nicht belegt.	1.017
	polyartikulär verlaufende JIA –	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit	Nicht belegt.	391

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	Biologika-erfahren ^c	polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren ^c		
	EAA ^d	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA ^d	Nicht belegt.	305 – 387
	jPsA ^d	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA ^d	Nicht belegt.	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: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

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

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	polyartikulär verlaufende JIA – Biologika-naiv ^b	Jahr 1: 13.781,12 €
	polyartikulär verlaufende JIA – Biologika-erfahren ^c	Folgejahre: 13.599,94 €
	EAA ^d	
	jPsA ^d	
bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX. c: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs. d: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	polyartikulär verlaufende JIA – Biologika-naiv ^b	Methotrexat (als Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT ^c)	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-naiv ^b	66,82 – 197,28 €
		Adalimumab		Jahr 1: 6.497,17 – 11.712,81 € Folgejahre: 6.314,96 – 11.530,60 €
		Etanercept		Jahr 1: 2.823,02 – 11.660,81 € Folgejahre: 2.641,84 – 11.479,63 €
		Golimumab		Jahr 1: 8.155,32 – 10.694,16 € Folgejahre: 7.973,11 – 10.511,95 €
		Tocilizumab		Jahr 1: 7.502,71 – 11.173,98 € Folgejahre: 7.427,93 – 11.099,20 €
	polyartikulär verlaufende JIA – Biologika-erfahren ^d	Methotrexat (als Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT ^c)	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit polyartikulär verlaufender JIA – Biologika-erfahren ^d	66,82 – 197,28 €
		Abatacept		<i>Jahr 1:</i> s.c.: 8.068,60 – 19.046,46 € i.v.: 9.170,40 – 20.148,26 € <i>Folgejahre:</i> s.c.: 7.886,39 – 18.864,25 € i.v.: 8.909,49 – 19.887,35 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Adalimumab		Jahr 1: 6.497,17 – 11.712,81 € Folgejahre: 6.314,96 – 11.530,60 €
		Etanercept		Jahr 1: 2.823,02 – 11.660,81 € Folgejahre: 2.641,84 – 11.479,63 €
		Golimumab		Jahr 1: 8.155,32 – 10.694,16 € Folgejahre: 7.973,11 – 10.511,95 €
		Tocilizumab		Jahr 1: 7.502,71 – 11.173,98 € Folgejahre: 7.427,93 – 11.099,20 €
	EAA ^e	Methotrexat (als Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT ^c)	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit EAA ^e	66,82 – 197,28 €
		Adalimumab		Jahr 1: 6.497,17 – 11.712,81 € Folgejahre: 6.314,96 – 11.530,60 €
		Etanercept		Jahr 1: 2.823,02 – 11.660,81 € Folgejahre: 2.641,84 – 11.479,63 €
	jPsA ^e	Methotrexat (als Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT ^c)	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit jPsA ^e	66,82 – 197,28 €
		Etanercept		Jahr 1: 2.823,02 – 11.660,81 € Folgejahre: 2.641,84 – 11.479,63 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
<p>bDMARD: biologischer krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; MTX: Methotrexat; s.c.: subkutan; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX. c: Die Kombination mit MTX ist für die zVT nur bei der polyartikulär verlaufenden JIA vorgesehen. d: Mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs. e: Mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einer herkömmlich synthetischen oder biologischen Therapie.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen sollten vor Therapiebeginn die Risiken und Vorteile einer Baricitinib-Behandlung sorgfältig abgewogen werden. Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und die Therapie mit Baricitinib vorübergehend zu unterbrechen, sollte der Patient auf eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Standardtherapie nicht ansprechen. Die Anwendung von Baricitinib darf erst wieder begonnen werden, nachdem die Infektion ausgeheilt ist.

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

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