

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Baricitinib(neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile
idiopathische Arthritis, RF+ oder RF– polyartikulär und
erweitert oligoartikulär, ≥ 2 Jahre)

Vom 2. Mai 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24
5.	Beschluss	26
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren.....	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43
5.1	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....	43

5.2	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	59
5.3	Stellungnahme der Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin	64
5.4	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	75
5.5	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	80
D.	Anlagen	96
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	96
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	108

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Baricitinib (Olmiant) wurde am 1. April 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 5. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Baricitinib in dem Anwendungsgebiet „Aktive juvenile idiopathische Arthritis (JIA) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf ein oder mehrere herkömmliche synthetische oder biologische DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 15. Juni 2023 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des

weiteren Anwendungsgebiets des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Am 15. September 2023 hat Baricitinib die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet „Aktive juvenile idiopathische Arthritis (JIA) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf ein oder mehrere herkömmliche synthetische oder biologische DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“ erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet „pädiatrische Patienten (ab 2 Jahren und älter) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen“ erfolgte am 18. Oktober 2023. Beide Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 13.11.2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Baricitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„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:

- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF–], erweitert oligoartikulär).

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

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Baricitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Baricitinib (Olumiant) gemäß Fachinformation

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:

- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF–], erweitert oligoartikulär).

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.05.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF–] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib, allein oder in Kombination mit MTX:

- 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

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF–] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib, allein oder in Kombination mit MTX:

- ein bDMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet sind für die Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) neben Baricitinib sowohl Glucocorticoide als auch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs; darunter MTX, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin), biologische DMARDs (bDMARDs; hier Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Tocilizumab, Abatacept) und der JAK-Inhibitor Tofacitinib zugelassen. Bei den zugelassenen Anwendungsgebieten der csDMARDs und

bDMARDs sind einige Spezifikationen zum zugelassenen Alter zusätzlich zu berücksichtigen. Auch ist der Wirkstoff Golimumab nur in Kombination mit MTX zugelassen.

- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen zu Lasten der GKV kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen für den Wirkstoff Tofacitinib vom 03. März 2022 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit pJIA lässt sich zunächst feststellen, dass innerhalb der Indikation JIA verschiedene Erkrankungen unterschieden werden, wobei mehrere Unterformen durch einen polyartikulären Verlauf charakterisiert sein können – darunter die im zugelassenen Anwendungsgebiet von Baricitinib spezifizierten, polyartikulären Formen der Rheumafaktor-positiven [RF+] oder Rheumafaktor-negativen [RF] Polyarthrititis und auch die erweiterte Oligoarthrititis.

Aufgrund der Alterseinschränkung der Dosierungsanweisung in der Fachinformation von Baricitinib auf Patientinnen und Patienten von 2 bis unter 18 Jahren sowie unter Berücksichtigung der Einlassung der zuständigen nationalen Zulassungsbehörde (BfArM) zu diesem Sachverhalt geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren nicht von der Zulassung umfasst sind. Die Zulassung von Baricitinib im Anwendungsgebiet der juvenilen idiopathischen Arthritis bezieht sich damit ausschließlich auf Kinder und Jugendliche in einem Alter von 2 bis 17 Jahren.

Die deutsche Leitlinie (S2k-Leitlinie der DGKJ und GKJR aus 2020) empfiehlt in der Erstlinientherapie der pJIA nach Versagen von (symptomatischen) NSAR zunächst den Einsatz von klassischen DMARDs (csDMARDs), darunter insbesondere eine Behandlung mit Methotrexat. Im weiteren Krankheitsverlauf lässt sich aus den Empfehlungen insgesamt ableiten, dass nach Versagen von csDMARDs eine Therapie der pJIA mit einem (ersten) bDMARD erfolgen sollte. Darüber hinaus sollte bei Versagen eines ersten bDMARDs ein Wechsel der Therapie auf ein anderes bDMARD durchgeführt werden. Dabei wird in der aggregierten Evidenz für bDMARDs die Kombination mit MTX gegenüber einer Monotherapie mit bDMARDs evidenzbasiert präferiert, sofern möglich und der Zulassungsstatus des bDMARDs dem nicht entgegensteht. Gegebenenfalls kann sowohl das erste wie auch das weitere bDMARD unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Ungeeignetheit als Monotherapie gegeben werden. Innerhalb der Klasse der bDMARDs unterscheidet die deutsche Leitlinie ausschließlich bei ihrer Empfehlung hinsichtlich Abatacept, während für die weiteren zugelassenen bDMARDs die konkreten Empfehlungen der Leitlinie weder innerhalb der TNF α -Inhibitoren noch zwischen TNF α -Inhibitoren und dem IL-Inhibitor Tocilizumab eine Vor- oder Nachrangigkeit untereinander ableiten. Der Empfehlungsgrad für den Wirkstoff Abatacept ist gegenüber dem der anderen zugelassenen bDMARDs in der deutschen S2k-Leitlinie herabgesetzt, so dass Abatacept gegenüber Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab als nachrangig angesehen wird und vor

diesem Hintergrund der Einsatz von Abatacept zum jetzigen Zeitpunkt nur für diejenigen Patientinnen und Patienten als zweckmäßig angesehen wird, die auf ein erstes bDMARD versagen oder dieses nicht vertragen haben.

Darüber hinaus ist zur Behandlung der pJIA bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, der JAK-Inhibitor Tofacitinib zugelassen. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat der G-BA für Tofacitinib zur Behandlung der pJIA keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Bei Tofacitinib handelt es sich um eine recht neue Therapieoption im Anwendungsgebiet, die noch keine explizite Erwähnung in den Leitlinien findet. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie vor dem Hintergrund zahlreicher zugelassener Therapiealternativen wird Tofacitinib für das vorliegende Verfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Unter Berücksichtigung der aggregierten Evidenz und des jeweiligen Zulassungsstatus sieht der G-BA in der Gesamtschau für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Patientenpopulation a), den Einsatz eines (ersten) 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 als zweckmäßig an.

Für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Patientenpopulation b), bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie einen Wechsel auf ein anderes bDMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder -Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie. Es wird vorausgesetzt, dass bei der Auswahl des Komparators ein Wechsel auf einen Wirkstoff erfolgt, welcher im Rahmen der Vortherapie noch nicht zum Einsatz gekommen ist. Eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst für beide Patientenpopulationen mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Es wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und/oder Glucocorticoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Hiervon unbenommen sollte im Rahmen einer Schubtherapie der Einsatz von Glucocorticoiden (systemisch und/oder intraartikulär) grundsätzlich möglich sein.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Baricitinib wie folgt bewertet:

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation a) und b):

Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Patientenpopulationen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

In Übereinstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer konnten keine geeigneten Studien für einen Vergleich von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden. In der zulassungsbegründenden Studie I4V-MC-JAHV (JUVE-BASIS) erhielten alle Patientinnen und Patienten initial über 12 Wochen Baricitinib, gefolgt von einer bis zu 32 Wochen andauernden doppelblinden Behandlungsphase, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten mit Ansprechen randomisiert einer weiteren Behandlung mit Baricitinib oder Placebo zugeteilt wurden. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Baricitinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „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: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär). Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen hinsichtlich des unzureichenden Ansprechens auf eine vorherige Therapie mit csDMARDs oder bDMARDs unterschieden.

Patientengruppe a)

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA 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, bestimmt.

Für diese Patientengruppe konnten in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier keine Studien identifiziert werden, die einen Vergleich von Baricitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen.

Ein Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Patientengruppe b)

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein bDMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX, ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie, bestimmt.

Für diese Patientengruppe konnten in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier keine Studien identifiziert werden, die einen Vergleich von Baricitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen.

Ein Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier sowie die Patientenzahlen aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs

Tofacitinib² zugrunde gelegt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation erfolgte auf Basis von Routinedatenanalysen und ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich u. a. aus der Methodik, die für die Anteilswerte zur Unterscheidung zwischen einer Behandlung mit csDMARDs bzw. bDMARDs angewendet wurde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Olumiant (Wirkstoff: Baricitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Baricitinib sollte durch in der Therapie der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose und Herpes zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

² Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Tofacitinib vom 03. März 2022.

Behandlungsdauer:

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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				
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, 2 x in 7 Tagen oder kontinuierlich, 1 x in 7 Tagen	104,3 oder 52,1	1 oder 1	104,3 oder 52,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Tocilizumab	Kinder \geq 2 Jahre			
	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
	Kinder \leq 17 Jahre			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ein 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				
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Abatacept	kontinuierlich 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, 2 x in 7 Tagen oder kontinuierlich,	104,3 oder 52,1	1 oder 1	104,3 oder 52,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x in 7 Tagen			
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Tocilizumab	Kinder ≥ 2 Jahre			
	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
	Kinder ≤ 17 Jahre			
	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ (durchschnittliches Körpergewicht von Zweijährigen mit 14,1 kg, der 6-Jährigen mit 23,6 kg und 12-Jährigen mit 47,1 kg sowie der und der durchschnittlichen Körpergröße von Zweijährigen mit 0,93 m, der 6-Jährigen mit 1,22 m und 12-Jährigen mit 1,56 m) zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich für Zweijährige eine Körperoberfläche von 0,59 m² (Berechnung nach Du Bois 1916). Der „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ wurde für die 17-Jährigen zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 67,2 kg, durchschnittliche Körpergröße: 1,74 m). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,81 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Methotrexat ist für Kinder ab 3 Jahren zugelassen. Zur Kostendarstellung wurde hier die Dosierung in Abhängigkeit der Körperoberfläche für Kinder ab 2 Jahren berechnet.

Methotrexat ist sowohl als orale, als auch parenterale Darreichungsform auf dem Markt verfügbar. Für die Kostendarstellung wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren im Regelfall die wirtschaftlichere Option (Tabletten) erhalten. Im Umkehrschluss wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Grenze der Spanne (Kinder ≥ 2 Jahre) die parenterale Darreichungsform herangezogen, da die Verabreichung von Tabletten bei Kindern im Alter von 2-5 Jahren häufig nicht möglich ist.

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baricitinib	2 mg – 4 mg	2 mg – 4 mg	1 x 2 mg – 1 x 4 mg	365,0	365,0 x 2 mg – 365,0 x 4 mg
Methotrexat	<u>10-15 mg/m² KOF</u> 5,9 mg – 27,15 mg	5,9 mg – 27,15 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 10 mg + 1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg – 104,2 x 10 mg + 52,1 x 7,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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					
ggf. Methotrexat	<u>10-15 mg/m² KOF</u> 5,9 mg – 27,15 mg	5,9 mg – 27,15 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 10 mg + 1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg – 104,2 x 10 mg + 52,1 x 7,5 mg
Adalimumab	20 mg – 40 mg	20 mg – 40 mg	1 x 20 mg - 1 x 40 mg	26,1	26,1 x 20 mg 26,1 x 40 mg
Etanercept	<u>0,4-0,8 mg/kg KG</u> 5,64 mg – 50,00 mg ³	5,64 mg – 50,00 mg	1 x 10 mg – 1 x 50 mg	104,3 – 52,1	104,3 x 10 mg – 52,1 x 50 mg

³ Die maximale Tagesdosis Etanercept beträgt bei einmaliger wöchentlicher Gabe 50 mg, bei zweimaliger wöchentlicher Gabe 25 mg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Golimumab	Kinder ≥ 2 Jahre				
	<u>30 mg/m²</u> KOF 17,7 mg	17,7 mg	1 x 45 mg	12,0	12 x 45 mg
	Jugendliche ≤ 17 Jahre				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12,0	12 x 50 mg
Tocilizumab	Kinder ≥ 2 Jahre				
	<u>10 mg/kg KG</u> 141,0 mg	141 mg	2 x 80 mg	13,0	26,0 x 80 mg
	Jugendliche ≤ 17 Jahre				
	162,0 mg	162 mg	1 x 162 mg	26,1	26,1 x 162 mg

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrit und erweiterte Oligoarthrit), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baricitinib	2 mg – 4 mg	2 mg – 4 mg	1 x 2 mg – 1 x 4 mg	365,0	365,0 x 2 mg -365,0 x 4 mg
Methotrexat	<u>10-15</u> <u>mg/m² KOF</u> 5,9 mg	5,9 mg	1 x 7,5 mg –	52,1	52,1 x 7,5 mg – 104,2 x 10 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	– 27,15 mg	– 27,15 mg	2 x 10 mg + 1 x 7,5 mg		52,1 x 7,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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					
ggf. Methotrexat	<u>10-15 mg/m² KOF</u> 5,9 mg – 27,15 mg	5,9 mg – 27,15 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 10 mg + 1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg – 104,2 x 10 mg + 52,1 x 7,5 mg
Abatacept	50 mg – 125 mg	50 mg – 125 mg	1 x 50 mg – 1 x 125 mg	52,1	52,1 x 50 mg – 52,1 x 125 mg
Adalimumab	20 mg – 40 mg	20 mg – 40 mg	1 x 20 mg – 1 x 40 mg	26,1	26,1 x 20 mg – 26,1 x 40 mg
Etanercept	<u>0,4-0,8 mg/kg KG</u> 5,64 mg – 50,00 mg ³	5,64 mg – 50,00 mg	1 x 10 mg – 1 x 50 mg	104,3 – 52,1	104,3 x 10 mg – 52,1 x 50 mg
Golimumab	Kinder ≥ 2 Jahre				
	<u>30 mg/m² KOF</u> 17,7 mg	17,7 mg	1 x 45 mg	12,0	12 x 45 mg
	Jugendliche ≤ 17 Jahre				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12,0	12 x 50 mg
Tocilizumab	Kinder ≥ 2 Jahre				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	<u>10 mg/kg</u> <u>KG</u> 141,0 mg	141 mg	2 x 80 mg	13,0	26,0 x 80 mg
	Jugendliche ≤ 17 Jahre				
	162,0 mg	162 mg	1 x 162 mg	26,1	26,1 x 162 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

und

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschri- ebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschri- ebener Rabatte
Baricitinib 2 mg	98 FTA	4 043,77 €	2,00 €	227,65 €	3 814,12 €
Baricitinib 4 mg	98 FTA	4 043,77 €	2,00 €	227,65 €	3 814,12 €
Methotrexat 7,5 mg ⁴	30 TAB	33,75 €	2,00 €	1,77 €	29,98 €
Methotrexat 7,5 mg ⁴	12 IFE	153,99 €	2,00 €	11,28 €	140,71 €
Methotrexat 10 mg ⁴	30 TAB	41,63 €	2,00 €	2,40 €	37,23 €
Methotrexat 10 mg ⁴	12 PEN	181,38 €	2,00 €	13,45 €	165,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abatacept 50 mg	4 ILO	706,76 €	2,00 €	38,50 €	666,26 €
Abatacept 125 mg	12 PEN	5 114,30 €	2,00 €	288,79 €	4 823,51 €
Adalimumab 20 mg	1 ILO	256,22 €	2,00 €	13,56 €	240,66 €
Adalimumab 40 mg ⁴	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €
Etanercept 10 mg	4 TRS	207,07 €	2,00 €	10,84 €	194,23 €
Etanercept 50 mg ⁴	12 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €
Golimumab 45 mg ⁵	1 ILO	1 845,93 €	2,00 €	102,13 €	1 741,80 €
Golimumab 50 mg ⁴	3 ILO	2 605,96 €	2,00 €	207,91 €	2 396,05 €
Methotrexat 7,5 mg ⁴	30 TAB	33,75 €	2,00 €	1,77 €	29,98 €
Methotrexat 7,5 mg ⁴	12 IFE	153,99 €	2,00 €	11,28 €	140,71 €
Methotrexat 10 mg ⁴	30 TAB	41,63 €	2,00 €	2,40 €	37,23 €
Methotrexat 10 mg ⁴	12 PEN	181,38 €	2,00 €	13,45 €	165,93 €
Tocilizumab 80 mg	4 IFK	1 017,05 €	2,00 €	55,68 €	959,37 €
Tocilizumab 162 mg	12 PEN	5 461,79 €	2,00 €	308,63 €	5 151,16 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; LSE = Lösung zum Einnehmen; PEN = Injektionslösung in einem Fertigen; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden

⁴ Festbetrag

⁵ Die gewichtsabhängige Verabreichung von Golimumab für Kinder < 40 kg KG erfolgt gemäß Fachinformation mittels eines Injektors, der nicht die wirtschaftlichste, verfügbare Darreichungsform darstellt.

Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

Patientinnen und Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Tocilizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht erforderlich, fallen jedoch bei der Anwendung von Baricitinib als zu bewertendes Arzneimittel regelhaft an. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Die für das Screening auf eine Tuberkulose-Infektion regelhaft anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an, so dass auf eine Darstellung verzichtet wird.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin/Patient pro Jahr
Baricitinib Abatacept Adalimumab Etanercept Golimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁶	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32817) ⁷	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

⁶ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

⁷ Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis

und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Baricitinib (Olumiant); Olumiant 1 mg/2 mg/4 mg Filmdrögen; Stand: Oktober 2023

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Baricitinib (Olumiant); Olumiant 1 mg/2 mg/4 mg Filmdrögen; Stand: Oktober 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. September 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 13. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Baricitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Baricitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. März 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. April 2024 16. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5. Beschluss

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)

Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF– polyartikulär und erweitert oligoartikulär, ≥ 2 Jahre)

Vom 2. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Mai 2024 (BANz AT 06.06.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Baricitinib gemäß dem Beschluss vom 6. Mai 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Baricitinib

Beschluss vom: 2. Mai 2024

In Kraft getreten am: 2. Mai 2024

BAnz AT 19.06.2024 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2023):

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:

- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär).

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Mai 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib, allein oder in Kombination mit MTX:

- 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib, allein oder in Kombination mit MTX:

- ein bDMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁸

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.

⁸ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-108), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

ca. 990 - 1 020 Patientinnen und Patienten

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

ca. 380 - 390 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Olumiant (Wirkstoff: Baricitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Baricitinib sollte durch in der Therapie der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose und Herpes zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baricitinib	14 205,65 €
Methotrexat ⁹	181,38 € - 610,92 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt Monotherapie	14 312,05 €
Gesamt Kombinationstherapie	14 493,43 € - 14 922,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	6 281,23 € - 12 428,82 €
Methotrexat ⁹	181,38 € - 610,92 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt Monotherapie	6 387,63 € - 12 535,22 €
Gesamt Kombinationstherapie	6998,55 € - 12 716,60 €
Etanercept	5 064,55 € - 12 405,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	5 170,95 € - 12 511,41 €
Golimumab	9 584,20 € - 20 901,60 €
Methotrexat ⁹	181,38 € - 610,92 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	10 301,52 € - 21 189,38 €
Tocilizumab	6 235,91 € - 11 203,77 €
Methotrexat ⁹	181,38 € - 610,92 €
Gesamt Monotherapie	6 235,91 € - 11 203,77 €
Gesamt Kombinationstherapie	6 846,83 € - 11 385,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

⁹ Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die parenterale Darreichungsform für die Darstellung der unteren Grenze (Kinder ≥ 2 Jahre) herangezogen.

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baricitinib	14 205,65 €
Methotrexat ⁹	181,38 € - 610,92 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt Monotherapie	14 312,05 €
Gesamt Kombinationstherapie	14 493,43 € - 14 922,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abatacept	8 678,04 € - 20 942,07 €
Methotrexat ⁹	181,38 € - 610,92 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt Monotherapie	8 784,44 € - 21 048,47 €
Gesamt Kombinationstherapie	9 395,36 € - 21 229,85 €
Adalimumab	6 281,23 € - 12 428,82 €
Methotrexat ⁹	181,38 € - 610,92 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt Monotherapie	6 387,63 € - 12 535,22 €
Gesamt Kombinationstherapie	6 998,55 € - 12 716,60 €
Etanercept	5 064,55 € - 12 405,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	5 170,95 € - 12 511,41 €
Golimumab	9 584,20 € - 20 901,60 €
Methotrexat ⁹	181,38 € - 610,92 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	10 301,52 € - 21 189,38 €
Tocilizumab	6 235,91 € - 11 203,77 €
Methotrexat ⁹	181,38 € - 610,92 €
Gesamt Monotherapie	6 235,91 € - 11 203,77 €
Gesamt Kombinationstherapie	6 846,83 € - 11 385,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. April 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Tocilizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1300,00 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- c) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 19.06.2024 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicherteil?3&year=2024&edition=BAnz+AT+19.06.2024>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. November 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Baricitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ od.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet:
Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF– polyartikulär und erweitert
oligoartikulär, ≥ 2 Jahre)**

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Baricitinib
- **Handelsname:** Olumiant
- **Therapeutisches Gebiet:** Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.03.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-11-15-D-988)

Modul 1

(PDF 392,91 kB)

Modul 2

(PDF 310,57 kB)

Modul 3A

(PDF 1,65 MB)

Modul 4A

(PDF 1,08 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,38 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1010/>

15.02.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Baricitinib (Olumiant))

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:

- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF– polyartikulär und erweitert oligoartikulär.

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib, allein oder in Kombination mit MTX:

- 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

b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib, allein oder in Kombination mit MTX:

- ein 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

Stand der Information: Januar 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 500,58 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 269,36 kB)

Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1010/>

15.02.2024 - Seite 2 von 4

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.03.2024
 - Mündliche Anhörung: 25.03.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.03.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.03.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Baricitinib - 2023-11-15-D-988*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 25.03.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.03.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ od

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.04.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.11.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.11.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 15.11.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 15.11.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. März 2024 um 11:54 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Baricitinib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	07.03.2024
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	05.03.2024
Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin	05.03.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.03.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	07.03.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Zoschocke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Henkel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Riegel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Hr. Barrionuevo	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Krefft	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin						
Hr. Prof: Dr. Horneff	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer						
Hr. Dr. Elling	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Rascher	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	07.03.2024
Stellungnahme zu	Baricitinib/Olumiant® D-988 + D-1004 + D-1005
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet. Die vorliegende Stellungnahme adressiert alle 3 IQWiG-Nutzenbewertungen von Baricitinib im Anwendungsgebiet der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA).</i></p> <p>Allgemeine Anmerkungen</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffes Baricitinib (Olumiant®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) Stellung zur Nutzenbewertung gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO, publiziert am 15. Februar 2024 in den IQWiG-Berichten Nr. 1714, 1715, 1716 [1-3] zu dem am 13. November 2023 eingereichten Nutzendossier [4-6].</p> <p>Die Nutzenbewertung von Baricitinib erfolgt in der Indikation 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.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassung von Baricitinib und klinische Phase 3 Studie JAHV</p> <p>Seit dem 15. September 2023 ist Baricitinib zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren zugelassen, 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 (pJIA),• Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA), und• Juvenile Psoriasis-Arthritis (jPsA). <p>Bei der JIA handelt es sich um die häufigste rheumatologische Erkrankung des Kindesalters. Sie umfasst alle Formen der chronischen pädiatrischen Arthritis und kann gemäß den ILAR-Kriterien in verschiedene Subtypen unterteilt werden [7, 8].</p> <p>Von der JIA sind nicht nur Gelenke in Form von Entzündungen und daraus resultierenden Schmerzen sowie Bewegungseinschränkungen betroffen, sondern ebenfalls extraartikuläre Strukturen. Dies kann zu Entwicklungsstörungen, Behinderungen und einer verkürzten Lebenserwartung führen. Trotz der neuen Therapieoptionen bleibt die JIA in über der Hälfte der Fälle bis ins Erwachsenenalter behandlungsbedürftig und ca. 30% der Patienten leiden im Erwachsenenalter an einer Form der körperlichen Behinderung, bedingt durch Folgeschäden der JIA [9]. Baricitinib beeinflusst verschiedene Zytokin-vermittelte Reaktionen und greift auf diese Weise gezielt in die Pathogenese der JIA ein.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt Methotrexat u.a. bei nicht ausreichender Wirksamkeit von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) [7]. Biologische DMARDs sind bei fehlender Remission mit cDMARDs indiziert oder wenn keine dauerhafte Reduktion der Kortikosteroid-Dosis unter eine akzeptable Dosis möglich ist. Die kontinuierliche Anwendung von Biologika erhöht jedoch aufgrund der Immunsuppression das Risiko für Infektionen sowie Autoimmunerkrankungen [7, 10, 11], zudem erfolgt die Anwendung aller für diese Patientenpopulation relevanten Therapieoptionen intravenös oder subkutan. Gerade bei Kindern und Jugendlichen kann jedoch die Angst vor Nadeln eine Therapie erschweren bzw. verhindern [12-14].</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib wurden in der Studie I4V-MC-JAHV untersucht. Für den primären Endpunkt (Zeit bis zum Krankheitsschub in der doppelblinden Withdrawal-Phase) wurde unter Baricitinib eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 75,9% im Vergleich zu Placebo beobachtet, ein Krankheitsschub trat bei 17,1% der Patienten im Baricitinib-Arm und bei 50,6% im Placebo-Arm auf. Auch hatte ein jeweils statistisch signifikant höherer Patientenanteil im Baricitinib-Arm ein Ped-ACR-30/50/70/90-Ansprechen als im Placebo-Arm. Zudem zeigten sich relevante und statistisch signifikante Vorteile für Baricitinib gegenüber Placebo in der Verringerung der Krankheitsaktivität und wichtiger Krankheitssymptome sowie bei der Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Baricitinib ist bei Erwachsenen ein etablierter Wirkstoff, mit einem seit 9 Jahren indikationsübergreifenden, stabilen Sicherheitsprofil. Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, das Nebenwirkungsprofil stimmte im Wesentlichen mit</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Patientenpopulationen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>In Übereinstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer konnten keine geeigneten Studien für einen Vergleich von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden. In der zulassungsbegründenden Studie I4V-MC-JAHV (JUVE-BASIS) erhielten alle Patientinnen und Patienten initial über 12 Wochen Baricitinib, gefolgt von einer bis zu 32 Wochen andauernden doppelblinden Behandlungsphase, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten mit Ansprechen randomisiert einer weiteren Behandlung mit Baricitinib oder Placebo zugeteilt wurden. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem im Rahmen der Studien an erwachsenen Patienten beobachteten Sicherheitsprofil überein.</p> <p>Fazit</p> <p>Derzeit mangelt es an effektiven, oral verfügbaren Therapieoptionen, welche bei Versagen oder Unverträglichkeit der aktuell verfügbaren Therapien eingesetzt werden können. Diese Versorgungslücke kann Baricitinib schließen: Neben einer effektiven Krankheitskontrolle und einem stabilen Sicherheitsprofil sind im Vergleich zu den Biologika keine regelmäßigen Injektionen/Infusionen notwendig.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.6 (JIA)	<p>Sonstige Aspekte zur Herleitung der Zielpopulationsgröße – Implikationen von Komorbidität</p> <p>Hintergrund:</p> <p>Im IQWiG-Bericht wird darauf hingewiesen, dass eine Diskussion zu einem möglichen Einfluss von Einschränkungen in der Baricitinib-Anwendung auf die Größe der Zielpopulation in Modul 3 A nicht zu entnehmen ist (Einschränkungen beziehen sich auf atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte oder andere kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte)).</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Lilly stellt klar, dass die beschriebenen Erkrankungen und Risikofaktoren nur sehr selten bei Kindern und Jugendlichen auftreten [15, 16]. Die Einschränkungen in der Anwendung von Baricitinib haben also keinen relevanten Einfluss auf die Schätzung der Größe der Zielpopulation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine.</p>	<p>Die Klarstellung des pharmazeutischen Unternehmers wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier sowie die Patientenzahlen aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib zugrunde gelegt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation erfolgte auf Basis von Routinedatenanalysen und ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich u. a. aus der Methodik, die für die Anteilswerte zur Unterscheidung zwischen einer Behandlung mit csDMARDs bzw. bDMARDs angewendet wurde.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.6 (EAA)	<p>Abweichung des pU von der vom G-BA festgelegten Patientenpopulation</p> <p>Hintergrund</p> <p>Im Folgenden handelt es sich um die Nutzenbewertung zu den Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis (EAA) ab 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren, die zuvor unzureichend auf eine oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Gemäß IQWiG-Bericht, definiert „[...] der pU abweichend vom G-BA nur eine Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren). Für diese benennt er eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als Vergleichstherapie und führt dazu aus, dass gemäß G-BA die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept als geeignete Komparatoren angesehen werden können.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Lilly folgte im Dossier der Festlegung der zVT zum Zeitpunkt der G-BA Beratung vom 04. Oktober 2022 und der G-BA Niederschrift vom 19. Oktober 2022 [17]: Basierend auf der G-BA Beratung wurde die Population <i>Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren</i> vom G-BA nicht weiter unterteilt:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es ergeben sich keine konkreten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <p><u>Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziierter Arthritis, die unzureichend auf eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib, allein oder in Kombination mit MTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ <p>Folglich ist aus Sicht von Lilly eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate zVT.</p> <p>Denn mit der neuen zVT, die erst im Januar 2024 durch den G-BA festgelegt wurde, erfolgte nun eine Zweiteilung der Population, bedingt durch den altersabhängigen Zulassungsstatus der Therapien. Rationale für eine Aufteilung der Patientenpopulation nach Alter (Kinder von 2-5 Jahren, Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren) durch den G-BA ist, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung stehen und gemäß G-BA bei der abgrenzbaren Patientenpopulation der Kinder von 2 bis 5 Jahren in Abwesenheit zugelassener Alternativen nach § 6</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen nach Alter hinsichtlich der Verfügbarkeit zugelassener Therapieoptionen unterschieden.</p> <p>Patientengruppe a)</p> <p><u>Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziierter Arthritis, die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben</u></p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abs. 2 Nr. 3 AM-NutzenV der Einsatz von Etanercept und Adalimumab als nicht zugelassene Therapieoptionen medizinisch notwendig ist. Die Aufteilung der Patientenpopulation hat jedoch keine weiteren Implikationen für die Nutzenbewertung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	<p>Patientengruppe b)</p> <p><u>Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben</u></p>
I.5 (jPsA)	<p>Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA</p> <p>Hintergrund</p> <p>Im Folgenden handelt es sich um die Nutzenbewertung zu den Patienten mit juveniler Psoriasis-Arthritis (jPsA) ab 2 Jahren bis einschließlich 17 Jahren, die zuvor unzureichend auf eine oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Gemäß IQWiG-Bericht, benennt „[...] der pU eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als Vergleichstherapie und führt dazu aus, dass gemäß G-BA der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator angesehen werden könne. Somit ist Tofacitinib nicht Teil der Vergleichstherapie des pU.“ bei der Nutzenbewertung zur jPsA.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung</p> <p>Im Laufe des Nutzenbewertungsverfahrens erfolgte eine Änderung der zVT (Januar 2024) durch den G-BA. Zu diesem Zeitpunkt war das Nutzendossier bereits eingereicht. Die ursprüngliche zVT war laut G-BA Beratung vom 04. Oktober 2022 und G-BA Niederschrift vom 19. Oktober 2022 [17] eine Therapie nach Maßgabe des Arztes:</p> <p><i>„Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat der G-BA für Tofacitinib zur Behandlung der pJIA keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Darüber hinaus ist zum jetzigen Zeitpunkt der klinische Stellenwert von Tofacitinib zur Behandlung der jPsA vor dem Hintergrund des laufenden PRAC-Verfahrens der EMA zum Klasseneffekt der JAK-Inhibitoren nicht abschließend beurteilbar, sodass Tofacitinib derzeit nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird.</i></p> <p><i>Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßig. Im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene DMARD- oder bDMARD-Therapie angesprochen haben, der Wirkstoff Etanercept</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es ergeben sich keine konkreten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Zur Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, bei denen csDMARDs nur unzureichend angesprochen haben, ist der TNFα-Inhibitor Etanercept zugelassen.</p> <p>Darüber hinaus besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Zulassung für den IL-17-Inhibitor Secukinumab für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren sowie für den JAK-Inhibitor Tofacitinib für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren. Es handelt sich bei beiden Wirkstoffen um recht neue Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, die noch keine explizite Erwähnung in den Leitlinien finden. Gemäß der im Zuge des Stellungnahmeverfahrens beteiligten klinischen Sachverständigen haben sich Secukinumab und Tofacitinib für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit jPsA ab 6 Jahren bzw. 2 Jahren in der Versorgung etabliert.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>als geeigneter Komparator für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angesehen.“</i></p> <p>Für die Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis besitzen in Deutschland nur wenige Wirkstoffe eine Zulassung, der Bedarf an patientenindividuellen Therapieoptionen ist jedoch groß. Deshalb kommen im Versorgungsalltag auch Wirkstoffe zum Einsatz, die für Kinder (noch) nicht zugelassen sind. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit jPsA sind die Wirkstoffe Etanercept (ab 12 Jahren), Tofacitinib und Secukinumab (ab 6 Jahren) zugelassen. Für Tofacitinib und Secukinumab liegt jeweils ein G-BA Beschluss vor, der zeigt, dass bei beiden Wirkstoffen kein Zusatznutzen gegenüber den vom G-BA benannten zVTen gezeigt werden konnte [18, 19].</p> <p>Aufgrund der begrenzten verfügbaren Optionen werden in der S2k-Leitlinie „Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen“ [20] – Leitlinien speziell zur Behandlung der jPsA existieren nicht – unterschiedliche Wirkstoffe empfohlen, die in Deutschland zwar keine entsprechende Zulassung bei Kindern und Jugendlichen besitzen, aber eingesetzt werden, um den betroffenen Patienten überhaupt Therapieoptionen bieten zu können. Die Behandlung erfolgt nach individueller Manifestationsbeurteilung der Erkrankung und richtet sich nach dem Erscheinungsbild. Eine individuelle Therapieentscheidung wird in der Leitlinie ausdrücklich</p>	<p>In der Gesamtschau wird unter Berücksichtigung der Spezifikationen zum zugelassenen Alter für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, eine Therapie mit Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Secukinumab (≥ 6 Jahre) oder Tofacitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang wurden für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Wirkstoffe Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Tofacitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Demnach weisen Etanercept (≥ 12 Jahre), Tofacitinib und Secukinumab (≥ 6 Jahre) einen vergleichbaren Stellenwert bei der Behandlung der aktiven jPsA auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>empfohlen. Eine Beschränkung der zVT auf Etanercept und Tofacitinib spiegelt nicht die Versorgungsrealität wider und entspricht nicht dem klinischen Alltag. Aus diesem Grund erachtet Lilly eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe nach wie vor als adäquate zVT.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT, wie zum Stand Oktober 2022 vom G-BA festgelegt wurde.</p>	<p>vor. Somit sind Etanercept (≥ 12 Jahre), Tofacitinib und Secukinumab (≥ 6 Jahre) in der Gesamtschau als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und eine Therapie mit Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Secukinumab (≥ 6 Jahre) oder Tofacitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>
	<p>Generelle Anmerkungen zur Epidemiologie und Kostenaspekte:</p> <p>Zu den IQWiG Anmerkungen, die Epidemiologie und Kosten betreffend, wird für die 3 Subtypen der JIA gemeinsam Stellung genommen.</p> <p>Das IQWiG adressiert kleinere Unsicherheiten bezüglich der Epidemiologie und der Kosten über die verschiedenen Subtypen der JIA. Lilly hat sich bei der Erstellung des Dossiers an den bereits abgeschlossenen Verfahren zu Tofacitinib aus dem Jahr 2021 und Secukinumab aus dem Jahr 2022 orientiert [21, 22]. Es liegen also vergleichbare Patientenzahlen für die jPsA und die pJIA zu den Dossiers bzw. den Beschlüssen zu Tofacitinib oder Secukinumab</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vor. Bei der EAA kommt es zu kleineren Unterschieden bei den Patientenzahlen, die sich aus Gründen des unterschiedlichen Zulassungsalters ergeben.</p> <p>Das IQWiG kommt in der Gesamtschau zu dem Schluss, dass die epidemiologischen- und Kostenaspekte insgesamt plausibel sind und folgt damit dem Vorgehen von Lilly.</p>	
II.8 (jPsA)	<p>Sonstige Aspekte zur Herleitung der Zielpopulationsgröße – Ermittlung der GKV-Zielpopulation</p> <p>Hintergrund:</p> <p>Im IQWiG-Bericht wird darauf hingewiesen, dass die vom pU angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit bei der jPsA behaftet ist.</p> <p>Anmerkung</p> <p>Lilly hat sich bei der Ermittlung der Größe der GKV-Zielpopulation an dem Verfahren zu Secukinumab in der Indikation „juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 6 Jahre“ vom 15.07.2022 [21] und Tofacitinib in der Indikation Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre vom 13.09.2021 [22] orientiert und die vorliegende Evidenz aktualisiert, sofern aktuelle Daten vorlagen.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation erfolgte auf Basis einer Routinedatenanalyse aus dem Dossier zur Nutzenbewertung des</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Etwaige Unsicherheiten und Limitationen wurden ebenfalls adressiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die von Lilly ermittelte Größe der Teilpopulationen ist in der Nutzenbewertung adäquat zu berücksichtigen.</p>	<p>Wirkstoffs Secukinumab und ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich u. a. aus Prävalenzangaben, die sich auf abweichende Altersgruppen beziehen, sowie Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung einer aktiven Erkrankung bzw. eines unzureichenden Ansprechens und Unverträglichkeit.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Baricitinib (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis) IQWiG- Bericht – Nr. 1714 – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-108_baricitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf. [05.03.2024]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Baricitinib (juvenile Psoriasis-Arthritis) IQWiG- Bericht – Nr. 1715 – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-113_baricitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf. [05.03.2024]
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Baricitinib (Enthesitis-assoziierte Arthritis) IQWiG- Bericht – Nr. 1716 – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-114_baricitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf. [05.03.2024]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF– polyartikulär und erweitert oligoartikulär, ≥ 2 Jahre). 2023. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1010/>. [05.03.2024]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: Enthesitis-assoziierte Arthritis, ≥ 2 Jahre). 2023. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1015/>. [05.03.2024]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre). 2023. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1016/>. [05.03.2024]
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) S2k-Leitlinie Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis. 2019. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf. [05.03.2024]
8. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):135. DOI:<https://doi.org/10.1186/s12969-021-00629-8>
9. Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res*. 2009;72 Suppl 1:20-5. DOI:<https://doi.org/10.1159/000229759>
10. Becker I, Horneff G. 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 Res (Hoboken)*. 2017;69(4):552-60. DOI:<https://doi.org/10.1002/acr.22961>
11. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr*. 2017;176(9):1147-53. DOI:<https://doi.org/10.1007/s00431-017-2960-6>
12. Jacobse J, Ten Voorde W, Rissmann R, Burggraaf J, Ten Cate R, Schrier L. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. *Eur J Pediatr*. 2019;178(1):17-20. DOI:<https://doi.org/10.1007/s00431-018-3286-8>
13. Orenius T, LicPsych, Saila H, Mikola K, Ristolainen L. Fear of Injections and Needle Phobia Among Children and Adolescents: An Overview of Psychological, Behavioral,

- and Contextual Factors. SAGE Open Nurs. 2018;4:2377960818759442. DOI:<https://doi.org/10.1177/2377960818759442>
14. McLenon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs. 2019;75(1):30-42. DOI:<https://doi.org/10.1111/jan.13818>
 15. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf. [06.03.2024]
 16. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V (DGPK). S2k-Leitlinie Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter 2023. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-049I_S2k_KF_Praevention-kardiovaskulaerer-Erkrankungen-im-Kindes-und-Jugendalter_2023-05.pdf. [06.03.2024]
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-171/2022-B-188/2022-B-189; Baricitinib zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). 2022.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 6 Jahre). . 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5810/2023-01-05_AM-RL-XII_Secukinumab_D-844_BAnz.pdf. [05.03.2024]
 19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre). . 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5315/2022-03-03_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-729-BAnz.pdf. [05.03.2024]
 20. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie: Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (AWMF-Register-Nr.: 013-094). 2021. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-094I_S2k_Therapie-der-Psoriasis-bei-Kindern-und-Jugendlichen_2022-04.pdf. [05.03.2024]
 21. Novartis Pharma GmbH Secukinumab (Cosentyx®) 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. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5884/2022_07_06_Modul3G_Secukinumab.pdf. [05.03.2024]
 22. Pfizer Pharma GmbH Tofacitinib (XELJANZ®) 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. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5104/2021_09_13_Modul3A_Tofacitinib.pdf. [05.03.2024]

5.2 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	5. März 2024
Stellungnahme zu	Baricitinib / Olumiant®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Lilly Deutschland GmbH hat am 15.11.2023 ein Nutzendossier zu Baricitinib nach § 35a SGB V eingereicht. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 15.02.2024 veröffentlicht.</p> <p>Baricitinib ist ein Januskinase (JAK)-Inhibitor mit einer hohen Selektivität für die Subtypen JAK1 und JAK2. Die aktuelle Nutzenbewertung bezieht sich auf die Zulassung von Baricitinib zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-] und erweiterte Oligoarthritis), die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.</p> <p>Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fragestellung 1: Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf 1 oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor positive [RF+] oder negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf 1 oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben <p>Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH nimmt als Zulassungsinhaber von Sarilumab (Kevzara®) mit dem geplanten Anwendungsgebiet „Kevzara® ist indiziert zur Behandlung der polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter“ nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Baricitinib (Olumiant®)</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kapitel II 1.3. S. II. 10	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>„Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Patientenzahlen ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen jedoch aus methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet.“ „Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Anteilswerte zu den Behandlungsmustern, da sich diese auf die gemeinsame Patientengruppe mit pJIA oder juveniler Psoriasis-Arthritis (jPsA) beziehen und die relevanten Anteilswerte allein für die pJIA abweichen können.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Tatsächlich ist die Schätzung mit Unsicherheiten behaftet, da die Betrachtung zum einen auf nur einer einzigen Analyse mit einer kleinen Stichprobe beruht, zum anderen neben Patienten mit pJIA auch Patienten mit jPsA berücksichtigt, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Der Anteil der jPSA-Patienten ist mit einer Prävalenz von unter 0,01 % allerdings äußerst gering [1]. Somit ist die daraus resultierende Verzerrung der Daten als vernachlässigbar anzusehen. Trotz der bestehenden Unsicherheiten stellt diese Studie</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier sowie die Patientenzahlen aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib zugrunde gelegt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet dar und bezieht sich auf den deutschen Versorgungskontext. Folglich ist die Übertragbarkeit der Daten gewährleistet, so dass die Größe der ermittelten Patientenzahl zusammenfassend nach Ansicht von Sanofi als beste derzeit mögliche Angabe anzuerkennen ist.	erfolgte auf Basis von Routinedatenanalysen und ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich u. a. aus der Methodik, die für die Anteilswerte zur Unterscheidung zwischen einer Behandlung mit csDMARDs bzw. bDMARDs angewendet wurde.

Literaturverzeichnis

1. 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 (Cosenty®); abrufbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5884/2022_07_06_Modul3G_Secukinumab.pdf

5.3 Stellungnahme der Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin

Datum	27.2.2024
Stellungnahme zu	Baricitinib/Olumiant A23-108
Stellungnahme von	Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Juvenile idiopathische Arthritis ist ein chronische Erkrankungen, die nicht nur durch Schmerzen, Bewegungsstörungen, Organbeteiligung und Wachstumshemmung eine Krankheitslast in sich trägt, sondern unbehandelt zu erheblichen und bleibenden Schäden führt, die nicht nur das Leben im Kindesalter sondern auch das gesamte weitere Leben beeinträchtigen kann. Eine wesentliche Verbesserung des Therapieerfolgs und der Prognose wird durch den rechtzeitigen Einsatz einer effektiven antirheumatischen Therapie erreicht.</p> <p>Der frühe Start einer effektiven Therapie ist vorteilhaft, ein »window of opportunity« ist zumindest nach retrospektiven Daten nachgewiesen [1]. Ein Verfehlen der Therapieziele sollte zu einer Änderung der Therapie führen. Da bislang kein Therapieansatz eine 100%ige Wirksamkeit zeigt, ist eine Vielzahl von Therapiealternativen notwendig.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Von den zugelassenen konventionellen DMARDs zeigt nur Methotrexat in kontrollierten klinischen Studien eine nachgewiesene Wirksamkeit bei der polyartikulären JIA. Bei Therapieversagen und entsprechender Krankheitsschwere ist deshalb eine Therapiealternative erforderlich, die aktuell aus der Anwendung von Biologika besteht. Hier stehen mit Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Tocilizumab und als Zweitlinienbiologikum das Abatacept. Alle diese Substanzen müssen parenteral appliziert werden. Nicht alle Kinder tolerieren Injektionen, nicht alle Eltern können Injektionen durchführen, was bei Kindern zu zusätzlichen Arztkontakten führt.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Von den zugelassenen konventionellen DMARDs zeigt nur Methotrexat in kontrollierten klinischen Studien eine nachgewiesene Wirksamkeit bei der polyartikulären JIA. Bei Therapieversagen und entsprechender Krankheitsschwere ist deshalb eine Therapiealternative erforderlich, die aktuell aus der Anwendung von Biologika besteht. Hier stehen mit Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Tocilizumab und als Zweitlinienbiologikum das Abatacept. Alle diese Substanzen müssen parenteral appliziert werden. Nicht alle Kinder tolerieren Injektionen, nicht alle Eltern können Injektionen durchführen, was bei Kindern zu zusätzlichen Arztkontakten führt. Biologika blockieren idR. einen einzelnen Entzündungsweg spezifisch. Da aber an der zugrundeliegenden Entzündungsreaktion bei der Juvenilen idiopathischen Arthritis mehrere Entzündungsmediatoren beteiligt sind, ist eine unzureichende Therapie keine Seltenheit. Head-To-Head Vergleichsstudien stehen für das Kindesalter nicht zur Verfügung. Bei Vergleich der ersten offen durchgeführten Phasen der Zulassungsstudien der Biologika bei der polyartikulären JIA ergaben sich minimale (ACR30) Ansprechraten von 74% mit Etanercept Monotherapie, 74% Adalimumab Monotherapie, 94% Adalimumab in Kombination mit Methotrexat, 65% Abatacept und 89% Tocilizumab [reviewed in 2]</p> <p>Nach Registerdaten aus Deutschland zeigten mit Etanercept/Adalimumab/Tocilizumab 67%/68%/61% eine Verbesserung der Erkrankung nach den pädiatrischen ACR30-Kriterien nach 3 Monaten Nach 24 Monaten wurde die Remission nach JADAS bei 27,9 %/34,8 %/27,9 % der Patienten in den Adalimumab/Etanercept/Tocilizumab-Kohorten erreicht [3]</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Baricitinib zeigte in einer Zulassungsstudie eine minimale (ACR30) Effektivität bei 74% der Patienten nach 12 Wochen. In Woche 44 hatten in der Baricitinib-Gruppe (n=82) 55 (67%) Patienten ein JIA-ACR30 Ansprechen, 52 (63%) hatten ein JIA-ACR50-Ansprechen, 44 (54%) hatten ein Ansprechen auf JIA-ACR70 und 19 (23%) hatten eine JIA-ACR inaktive Erkrankung; in der Placebogruppe (n=81) waren diese Raten 31 (38%), 30 (37%), 29 (36%). [4]. Für Baricitinib wurde somit eine klinische Effektivität nachgewiesen obwohl die Studienpatienten zuvor eine erhebliche unzureichend effektive Vorthherapie zu 100% mit Methotrexat und zu 53% auch mit Biologika erhielten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Diese aus Studien bei Erwachsenen abgeleiteten Kriterien dürfen für Kinder nicht zur Anwendung kommen. Aus ethischen Gründen werden head-to-head Plazebo-kontrollierte Studien in der Kinderheumatologie seitens der EMA abgelehnt. Vielmehr erfolgen die Studien in der Kinderrheumatologie nach einem Withdrawal-Design. Eine Dauer einer Plazebo-kontrollierte Studie von 24 Wochen würde in der Plazebogruppe ein unbehandeltes Leiden bei Kindern über einen langen Zeitraum bedeuten, dem nicht diese sondern die Erziehungsberechtigten zugestimmt haben.</p> <p>Es ist nur ein indirekter Vergleich möglich. Hierzu können Daten aus der Open-label-Lead-in Phase der Studien zu Etanercept, Adalimumab, Golimumab und Tocilizumab herangezogen werden [5,6,7,8].</p>	<p>Die juvenile idiopathische Arthritis stellt eine chronische Erkrankung dar. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen regelhaft erforderlich.</p> <p>Es können für die Nutzenbewertung nur vergleichende Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: *Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu:</p> <p>Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX 20,31 % (1151)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Ein unzureichendes Ansprechen liegt vor, wenn das Therapieziel einer klinischen Erscheinungsfreiheit (inaktive Erkrankung/Remission) nicht erreicht wird. Hier geht es um das unzureichend Ansprechen auf eine Methotrexattherapie.</p> <p>Daten der BIKER-Studie (n=462) zeigen eine JADAS-Remissionsrate von ca. 30% sowohl bei oraler als auch bei parenterale Anwendung von Methotrexat bei der polyartikulären JIA in Deutschland [9]</p> <p>Demzeigen Patientinnen und Patienten zu 70% ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX: 70%</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs: 7,81 % (443)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der BIKER Studie erreichten eine JADAS Remission bzw. eine ACR inaktive Erkrankung 64 bzw. 49%, mit Biologika Monotherapie und 61 bzw. 45% bei Kombination aus Biologikum mit Methotrexat [10].</p> <p>In einer T2T Studie unter Einschluss einer Biologikabehandlung erreichten ca. 50 % eine klinisch inaktive Erkrankung [11]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs 50%</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>Aufgrund der oralen Applikation und damit dem Verzicht auf Injektionen besteht schon allein ein Zusatznutzen.</p> <p>Insbesondere bei kleineren Kindern sind Injektionen nachteilig und auch therapielimitierend. Injektionen können die Compliance beeinträchtigen und damit den Therapieerfolg beeinträchtigen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu Enthesitis-assoziierte Arthritis</p> <p>Auch Secukinumab ist für die ERA-JIA zugelassen ab einem Alter von 6 Jahren.</p> <p>Dies fehlt in der Liste der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang wurden für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Patientenpopulation b), die TNFα-Inhibitoren Adalimumab oder Etanercept (≥ 12 Jahre) als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Demnach weisen alle zugelassenen bDMARDs einen vergleichbaren Stellenwert bei der Behandlung der aktiven EAA auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind Adalimumab, Etanercept (≥ 12 Jahre) und Secukinumab in der Gesamtschau als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulation b zu ändern und eine Therapie mit Adalimumab oder Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b festzulegen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu juvenile Psoriasis-Arthritis</p> <p>Auch Secukinumab ist für die juvenile Psoriasis-Arthritis zugelassen ab einem Alter von 6 Jahren.</p> <p>Dies fehlt in der Liste der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang wurden für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Wirkstoffe Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Tofacitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Demnach weisen Etanercept (≥ 12 Jahre), Tofacitinib und Secukinumab (≥ 6 Jahre) einen vergleichbaren Stellenwert bei der Behandlung der aktiven jPsA auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind Etanercept (≥ 12 Jahre), Tofacitinib und Secukinumab (≥ 6 Jahre) in der Gesamtschau als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und eine Therapie mit Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Secukinumab (≥ 6 Jahre) oder Tofacitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>

Literaturverzeichnis

- 1 Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Start in Juvenile Idiopathic Arthritis and the Likelihood of a Drug-Free Remission in Young Adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71: 471–481.
- 2 Klein A, Horneff G: Long-term experience with biologic therapies for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clin Invest* 2013; 3: 493-504
- 3 Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, Kuemmerle-Deschner J, Haas JP, Hospach A. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther.* 2016 Nov 24;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3. PMID: 27881144; PMCID: PMC5122012.
- 4 Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, Foeldvari I, Spindler A, Fingerhutová Š, Antón J, Wang Z, Meszaros G, Araújo J, Liao R, Keller S, Brunner HI, Ruperto N; JUVE-BASIS investigators; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet.* 2023 Aug 12;402(10401):555-570. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00921-2. Epub 2023 Jul 6. Erratum in: *Lancet.* 2023 Aug 12;402(10401):528. PMID: 37423231.
- 5 Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.* *N Engl J Med.* 2000 Mar 16;342(11):763-9. doi: 10.1056/NEJM200003163421103. PMID: 10717011.
- 6 Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008 Aug 21;359(8):810-20. doi: 10.1056/NEJMoa0706290. PMID: 18716298.
- 7 Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, Gámir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation PRINTO; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind

withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1110-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351. Epub 2014 May 16. PMID: 24834925; PMCID: PMC4431348.

- 8** Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Del Rocio Maldonado Velázquez M, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Minden K, van Royen-Kerkhof A, Emminger W, Foeldvari I, Lauwerys BR, Sztajnbock F, Gilmer KE, Xu Z, Leu JH, Kim L, Lamberth SL, Loza MJ, Lovell DJ, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):21-29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456. Epub 2017 May 15. PMID: 28507219; PMCID: PMC5754736.
- 9** Bakry R, Klein MA, Horneff G. Oral or Parenteral Methotrexate for the Treatment of Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2022 Oct;9(4):197-205. doi: 10.5152/eurjrheum.2022.21090. PMID: 35943454; PMCID: PMC10089132.
- 10** Klein A, Becker I, Minden K, Foeldvari I, Haas JP, Horneff G. Adalimumab versus adalimumab and methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: long-term data from the German BIKER registry. *Scand J Rheumatol.* 2019 Mar;48(2):95-104. doi: 10.1080/03009742.2018.1488182. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30411654.
- 11** Klein A, Minden K, Hospach A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F, Trauzeddel R, Huppertz HI, Horneff G. Treat-to-target study for improved outcome in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul;79(7):969-974. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216843. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32299797.

5.4 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.03.2024
Stellungnahme zu	Baricitinib (Olumiant)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2024 eine Nutzenbewertung zu Baricitinib (Olumiant) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Baricitinib ist zugelassen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive[RF+] oder - negative[RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die zuvor unzureichend auf ein oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA ein biologisches DMARD in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie, fest. Bei den Patient:innengruppen wird unterteilt in (A) Patient:innen, die unzureichend auf ein oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben sowie (B) Patient:innen, die unzureichend auf ein oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Das IQWiG sieht jeweils den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt worden seien. Auch der Hersteller beansprucht im Dossier keinen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	7. März 2024
Stellungnahme zu	Baricitinib (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis), Nr. 1714, A23-108, Version 1.0, Stand: 06.02.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittel</p> <p>Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von Januskinase (JAK)1 und JAK2. Januskinasen (JAK) sind Enzyme, die intrazelluläre Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind. Innerhalb des intrazellulären Signalweges phosphorylieren und aktivieren JAK-Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STAT), die wiederum die Genexpression innerhalb der Zelle aktivieren. Baricitinib moduliert diese Signalwege, indem es die enzymatische Aktivität von JAK1 und JAK2 teilweise hemmt und damit die Phosphorylierung und Aktivierung von STAT reduziert. Die Anwendung von Baricitinib führt zu einer dosisabhängigen Hemmung der durch Interleukin(IL)-6 induzierten STAT3-Phosphorylierung (1). Die IL-6-Inhibition ist ein therapeutisches Prinzip bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.</p> <p>Baricitinib steht jetzt auch in der Indikation aktive juvenile idiopathische Arthritis (JIA) bei Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zur Verfügung (1). In dem aktuellen Verfahren wird Baricitinib in der Teilindikation polyartikuläre JIA (pJIA) (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär) bewertet.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers zum Arzneimittel werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. I.8	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Baricitinib</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>Kinder und Jugendliche ab zwei Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf ein oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben^b</td><td>ein biologisches DMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit</td></tr> <tr> <td>2</td><td>Kinder und Jugendliche ab zwei Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf ein oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben^b</td><td>ein biologisches DMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie^c</td></tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit nicht steroidale Antirheumatika</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Kinder und Jugendliche ab zwei Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf ein oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit	2	Kinder und Jugendliche ab zwei Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf ein oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie ^c	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	Kinder und Jugendliche ab zwei Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf ein oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit									
2	Kinder und Jugendliche ab zwei Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf ein oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie ^c									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(NSAR) und/oder Glukokortikoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Im Rahmen einer Schubtherapie sollte der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und/oder intraartikulär) möglich sein.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass bei der Auswahl des Komparators ein Wechsel auf ein biologisches DMARD erfolgt, das im Rahmen der Vortherapie noch nicht zum Einsatz gekommen ist. Eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie entspricht nicht der ZVT.</p> <p>DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die ZVT entspricht dem in der Versorgung angestrebten Therapiestandard.</p> <p>Der Festlegung von Golimumab als ZVT stimmt die AkdÄ aber nicht zu.</p> <p>Für Golimumab konnte für die Indikation pJIA keine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden, zudem fehlen im Vergleich zu den anderen in dieser Indikation zugelassenen TNF-α-Inhibitoren Daten für die Langzeitsicherheit (2, 3). Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Phase-III-Studie bei 173 Kindern im Alter zwischen zwei und 17 Jahren mit pJIA geprüft. Zwar hatten fast 90 % der Studienteilnehmer in Woche 16 ein ACR-PED-30(American College of Rheumatology Pediatric 30)-Ansprechen erreicht, jedoch jeder dritte Patient wies eine klinisch inaktive Erkrankung auf. In der sich anschließenden placebokontrollierten Phase traten allerdings in beiden Behandlungsarmen ähnliche Flare-Raten (Flare: Zeitpunkt, an dem ein Krankheitsschub auftritt) auf: 47 % unter Placebo vs. 41 % unter Golimumab. Der primäre Studienendpunkt wurde nicht erreicht (4).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst für beide Patientenpopulationen mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In keiner der bisher durchgeführten Zulassungsstudien zur pJIA wurden die konventionellen synthetischen (cs) DMARDs gegen biologische (b) DMARDs getestet oder bDMARDs gegeneinander.</p> <p>Insgesamt liegen für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT vor.</p>	
<p>Dossier pU Modul 3A S. 37 ff.</p>	<p><u>Informationspool</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt keine vergleichenden Studiendaten (direkter oder indirekter Vergleich von Baricitinib mit csDMARDs oder bDMARDs) vor.</p> <p>Studie JUVÉ-Basis</p> <p>Stattdessen stellt der pU in Modul 3 A Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie JUVÉ-BASIS (I4V-MC-JAHV) dar. In die Studie JUVÉ-BASIS wurden Patientinnen und Patienten im Alter von zwei bis < 18 Jahren mit aktiver JIA der Subtypen pJIA, erweiterte oligoartikuläre JIA, juvenile Psoriasis-Arthritis (jPsA) und Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) untersucht, die zuvor unzureichend auf ein oder mehrere csDMARDs oder bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Als Begleittherapie waren unter bestimmten Voraussetzungen Methotrexat, andere csDMARDs, orale Kortikosteroide, nicht steroidale Antirheumatika und Analgetika erlaubt. Die Einnahme von bDMARDs war nicht erlaubt. Patienten mit einem Krankheitsschub konnten die randomisierte Phase abbrechen und in eine offene Extensionsstudie mit einer Behandlung mit Baricitinib wechseln.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zur Studie JUVÉ-Basis werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studie untergliederte sich in eine Screening-Phase (1–42 Tage), eine 2-wöchige Safety/Pharmakokinetik-Phase, eine 12-wöchige Open-label-lead-in(OLLI)-Phase, eine bis zu 32-wöchige doppelblinde Withdrawal(DBW)-Phase und eine 28-tägige Post-Treatment-Follow-up-Phase.</p> <p>In die JUVÉ-Basis-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 ACR-Ped-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.</p> <p>Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Krankheitsschub (5).</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Ein methodisches Problem der vorliegenden JAK-Inhibitor-Studien und fast aller Studien mit bDMARDs in der Indikation pJIA seit Beginn der 2000er Jahre birgt das sogenannte randomisierte kontrollierte Withdrawal-Design (RWD). Hierbei werden am Anfang einer Studie alle Patienten mit dem Studienmedikament behandelt (OLLI). Die Teilnehmer der folgenden randomisierten Doppelblind-Phase rekrutieren sich dann ausschließlich aus der Gruppe der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben. Der primäre</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu den methodischen Aspekten der vorliegenden Studie werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Outcome-Parameter ist „Flare“. Bei diesem Studiendesign entsteht eine falsch hohe Ansprechrate, da die durch den Placebo-Effekt (open label!) entstehende Ansprechrate hinzugerechnet werden muss. In der Placebo-Gruppe sind im Sinne eines sogenannten Carry over-Effekts Wirkungen und Nebenwirkungen, die in der OLLI-Phase entstehen, später nicht mehr als Placebo- oder Verumbedingt unterscheidbar. Die Sicherheitsdaten sind durch die vergleichsweise kurze Placebo-Phase als nicht vollständig und repräsentativ für den untersuchten Wirkstoff zu betrachten. Zusammengefasst ist der tatsächliche Nachweis der Wirksamkeit eines Wirkstoffes mit RWD praktisch nicht zu erfassen, da</p> <ul style="list-style-type: none"> a) nur die „Responder“ randomisiert werden (hierdurch wird der Wirkstoff bevorteilt) b) ein Carry over-Effekt aus der Einwasch-Phase zu erwarten ist, insbesondere wenn die Substanz eine lange Halbwertszeit hat (hierdurch wird der Wirkstoff benachteiligt). <p>Ein Großteil aller Daten zu den bDMARDs Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab sind aus derartigen RWD rekrutiert worden und somit mit Vorbehalt zu betrachten (6–9).</p> <p>Studiendauer</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Die Krankheitsdauer der pJIA beträgt oft viele Jahre mit Remissionen und Schüben. Der Zusatznutzen wäre nur in entsprechend lang angelegten Studien valide beurteilbar. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden sogenannte RWD-Studien mit</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zur Studiendauer werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Mindestdauer von oft nur 16 Wochen, hier 24 Wochen, herangezogen. Es handelt sich zwar um Studien, die randomisiert und kontrolliert sind, aber durch die OLLI-Phase sind sie hinsichtlich ihrer Aussagekraft sehr gering (siehe unten). Die Studie JUVE-Basis untersucht die Wirksamkeit von Baricitinib in der Auslass-Phase über 32 Wochen.</p> <p>Studienpopulation</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Die Studienpopulation ist repräsentativ für die Zielgruppe der aktiven JIA und schließt die Subtypen pJIA, erweiterte oligoartikuläre JIA, jPsA und EAA und Kinder im Alter von zwei bis < 18 Jahre ein. Damit sind relevante Subgruppen der JIA eingeschlossen, wie in den Richtlinien der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für Studien in der JIA empfohlen (10).</p> <p>Kritisch anzumerken ist aber:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es bleibt unklar wie viele Patienten in den einzelnen Studienzentren in China, Indien, Brasilien jeweils rekrutiert wurden. Ebenso bleibt die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Studienzentren intransparent. Dies spielt für die Bewertung der Qualität einer Studie eine erhebliche Rolle. Selbst innerhalb Europas gibt es erhebliche Versorgungsunterschiede in Kinder- und Jugendrheumatologie. 2. Nur 20 % der Patienten sind in der Altersgruppe 2–11 Jahre, in der sich die Erkrankung zum Großteil manifestiert. 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zur Studienpopulation werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Die Subgruppen 2 bis < 6 Jahre bzw. 6 bis < 9 Jahre sind sehr klein. Mit jeweils unter zehn Patienten sind sie damit nur sehr bedingt aussagekräftig.</p> <p>4. Protokollabweichungen in der Zulassungsstudie wurden sehr häufig beobachtet, ca. 1/5 (20 %) fielen aus der Studie heraus. Eine Begründung wird nicht mitgeteilt. Der unklare Begriff „failure to meet randomization“ hilft nicht aufzuklären, warum so viele Kinder früh aus der Studie ausgeschlossen wurden.</p> <p>5. Die Beschreibung der Studienpopulation ist mangelhaft, da sowohl in der Zulassungs- als auch in der Extensionsstudie detaillierte Daten zu Komedikation und Vormedikation intransparent bleiben.</p> <p>Keine Angaben gibt es zu Anzahl, Dauer und dem Zeitpunkt der Gabe von Steroiden in den einzelnen Gruppen. Aussagen zur Verteilung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) fehlen ebenfalls. Hier sind länderspezifische Unterschiede zu erwarten.</p> <p>6. Zudem blieben aufgrund der Operationalisierung des pU diejenigen Patienten unberücksichtigt, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem csDMARD angesprochen haben, aber (noch) nicht auf ein bDMARD umgestellt wurden.</p> <p>7. Die Subgruppen jPsA und EAA sind zu klein und heterogen, um valide Ergebnisse zu liefern.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
Dossier pU Modul 3A Tab. 3-6 S. 40	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Nutzen</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse der JUVE-Basis-Studie – Wirksamkeitsendpunkte zur Krankheitsaktivität</p> <table><tr><th rowspan="2">Endpunkt</th><th>Safety/PK- und OLLI- Phase</th><th colspan="2">DBW-Phase</th></tr><tr><th>Baricitinib n (%)</th><th>Placebo n (%)</th><th>Baricitinib n (%)</th></tr><tr><td rowspan="2">Zeit bis zum Krank- heitsschub vom Beginn bis zum Ende der DBW- Phase</td><td rowspan="2">N/A</td><td>Median^a [Wochen] 27,14 (15,29; N/A)</td><td>Median^a [Wochen] N/A (N/A; N/A)</td></tr><tr><td colspan="2">HR^{a,b} 0,241 (0,128–0,453) p < 0,001^c</td></tr><tr><td>Anteil der Patienten mit einem Krankheitsschub bis zum Ende der DBW- Phase</td><td>N/A</td><td>41 (50,6)</td><td>14 (17,1)</td></tr><tr><td>ACR-Ped-30-Ansprechr- ate bis zum Ende jeder Studienphase</td><td>167 (76,3)</td><td>31 (38,3)</td><td>55 (67,1)</td></tr></table> <p>DBW: doppelblindes 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; ACR-Ped: American College of Rheumatology Pediatric; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; PK: Pharmakokinetik.</p> <p>a: 95 % Konfidenzintervall b: stratifiziert nach JIA-Kategorien (pJIA und oligoartikuläre JIA vs. EAA und jPsA) c: basierend auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach JIA-Kategorien (pJIA und oligoartikuläre JIA vs. EAA und jPsA)</p>	Endpunkt	Safety/PK- und OLLI- Phase	DBW-Phase		Baricitinib n (%)	Placebo n (%)	Baricitinib n (%)	Zeit bis zum Krank- heitsschub vom Beginn bis zum Ende der DBW- Phase	N/A	Median ^a [Wochen] 27,14 (15,29; N/A)	Median ^a [Wochen] N/A (N/A; N/A)	HR ^{a,b} 0,241 (0,128–0,453) p < 0,001 ^c		Anteil der Patienten mit einem Krankheitsschub bis zum Ende der DBW- Phase	N/A	41 (50,6)	14 (17,1)	ACR-Ped-30-Ansprechr- ate bis zum Ende jeder Studienphase	167 (76,3)	31 (38,3)	55 (67,1)	Die Ausführungen des Stellungnehmers zu Nutzen und Schaden werden zur Kenntnis genommen.
Endpunkt	Safety/PK- und OLLI- Phase		DBW-Phase																				
	Baricitinib n (%)	Placebo n (%)	Baricitinib n (%)																				
Zeit bis zum Krank- heitsschub vom Beginn bis zum Ende der DBW- Phase	N/A	Median ^a [Wochen] 27,14 (15,29; N/A)	Median ^a [Wochen] N/A (N/A; N/A)																				
		HR ^{a,b} 0,241 (0,128–0,453) p < 0,001 ^c																					
Anteil der Patienten mit einem Krankheitsschub bis zum Ende der DBW- Phase	N/A	41 (50,6)	14 (17,1)																				
ACR-Ped-30-Ansprechr- ate bis zum Ende jeder Studienphase	167 (76,3)	31 (38,3)	55 (67,1)																				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
Dossier pU Modul 3A Tab. 3-9 S. 44	<p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Die klinische Relevanz der gezeigten Effekte ist aufgrund des mangelhaften Designs der Studie unklar. Klinisch relevant wäre, wenn Baricitinib eine Überlegenheit gegenüber den csDMARDs (z. B. Methotrexat) oder bDMARDs gezeigt hätte, dies wird aber in der Studie nicht untersucht. Die orale Applikation von Baricitinib könnte für die Therapieadhärenz von Kindern mit einer pJIA vorteilhaft sein, Studien dazu wurden aber vom pU nicht vorgelegt.</p>																																												
	<p>Schaden</p>																																												
	<p>Tabelle 3: Ergebnisse der JUVE-Basis Studie – Sicherheit</p>																																												
	<table><tr><th rowspan="2">Endpunkt</th><th>Safety/PK- und OLLI-Phase</th><th colspan="2">DBW-Phase</th></tr><tr><th>Baricitinib n (%)</th><th>Placebo n (%)</th><th>Baricitinib n (%)</th></tr><tr><td></td><td>N = 220</td><td>N = 81</td><td>N = 82</td></tr><tr><td></td><td>n (%)</td><td>n (%) [EAIR^a]</td><td>n (%) [EAIR^a]</td></tr><tr><td>Patienten mit ≥ 1 UE</td><td>126 (57,3)</td><td>38 (46,9) [214,6]</td><td>54 (65,9) [254,7]</td></tr><tr><td>UE nach Schweregrad^b</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>leicht</td><td>167 (76,3)</td><td>24 (29,6) [107,1]</td><td>31 (37,8) [98,2]</td></tr><tr><td>mittelschwer</td><td>39 (17,7)</td><td>12 (14,8) [45,4]</td><td>21 (25,6) [60,8]</td></tr><tr><td>schwer</td><td>4 (1,8)</td><td>2 (2,5) [6,8]</td><td>2 (2,4) [4,8]</td></tr><tr><td>Todesfälle</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td></tr><tr><td>SUE</td><td>6 (2,7)</td><td>3 (3,7) [10,2]</td><td>4 (4,9) [9,7]</td></tr></table>	Endpunkt	Safety/PK- und OLLI-Phase	DBW-Phase		Baricitinib n (%)	Placebo n (%)	Baricitinib n (%)		N = 220	N = 81	N = 82		n (%)	n (%) [EAIR ^a]	n (%) [EAIR ^a]	Patienten mit ≥ 1 UE	126 (57,3)	38 (46,9) [214,6]	54 (65,9) [254,7]	UE nach Schweregrad ^b				leicht	167 (76,3)	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)	SUE	6 (2,7)	3 (3,7) [10,2]	4 (4,9) [9,7]	
	Endpunkt		Safety/PK- und OLLI-Phase	DBW-Phase																																									
		Baricitinib n (%)	Placebo n (%)	Baricitinib n (%)																																									
		N = 220	N = 81	N = 82																																									
		n (%)	n (%) [EAIR ^a]	n (%) [EAIR ^a]																																									
	Patienten mit ≥ 1 UE	126 (57,3)	38 (46,9) [214,6]	54 (65,9) [254,7]																																									
	UE nach Schweregrad ^b																																												
leicht	167 (76,3)	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)																																										
SUE	6 (2,7)	3 (3,7) [10,2]	4 (4,9) [9,7]																																										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieabbrüche aufgrund von UE	2 (0,9) ^c	2 (2,5) [6,8]	1 (1,2) ^c [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>Als unerwünschte Wirkung waren Kopfschmerzen sehr häufig (11 %), eine Neutropenie < 1000 Zellen/mm³ häufig (2,4 %).</p> <p>Während des placebokontrollierten Zeitraums meldeten sieben Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE): drei (3,7 %, Inzidenzrate (IR) 10,2) Patienten in der Placebo-Gruppe hatten ein SUE (Bronchospasmus, pJIA, Selbstmordversuch) und vier (4,9 %, IR 9,7) Patienten in der Baricitinib-Behandlungsgruppe hatten ein SUE (COVID-19, Gastroenteritis, Kopfschmerzen und ein Fall einer Lungenembolie) (11).</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Das mangelhafte Design der Studie plus die kurze Beobachtungsdauer von 32 Wochen erlauben keine präzise Beschreibung des Schadens durch Baricitinib. Ein größerer Schaden für Kinder und Jugendliche ist aber aufgrund der vorliegenden Daten nicht auszuschließen, insbesondere in Bezug auf die Daten aus Tierversuchen, die Knochenschäden und Einfluss auf das</p>				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wachstum generell zeigen sowie die Sicherheitswarnungen bei Erwachsenen bei einer Therapie mit JAK-Inhibitoren hinsichtlich des bekannten Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen, Malignomen, schweren Infektionen, Zytopenien usw. Die Thromboseneigung (Lungenembolie) scheint selbst bei Kindern eine Gefahr zu sein (ein Fall unter Studienmedikation) (12).</p> <p>Nutzen-Schaden-Verhältnis</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Der Nutzen von Baricitinib bleibt bei den vorliegenden Daten unklar. Baricitinib mag ähnlich wie die bDMARDs einen gewissen Effekt auf die JIA haben, aber eine Bewertung des Nutzens z. B. im Vergleich zum jahrzehntelang eingesetzten csDMARD Methotrexat ist anhand der vorliegenden Daten nicht möglich. Dagegen stehen Sicherheitsdaten aus Tierversuchen, aber auch Daten von Erwachsenen unter der Behandlung mit JAK-Inhibitoren. Diese zeigen, dass JAK-Inhibitoren erhebliche, schwere unerwünschte Wirkungen haben können (siehe oben). Es überwiegt das Risiko gegenüber dem Nutzen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Patientenpopulationen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>In Übereinstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer konnten keine geeigneten Studien für einen Vergleich von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden. In der zulassungsbegründenden Studie I4V-MC-JAHV (JUVE-BASIS) erhielten alle Patientinnen und Patienten initial über 12 Wochen Baricitinib, gefolgt von einer bis zu 32 Wochen andauernden doppelblinden Behandlungsphase, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten mit Ansprechen randomisiert einer weiteren Behandlung mit Baricitinib oder Placebo zugeteilt wurden. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.12	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Bewertung des IQWiG</p> <p>Für das IQWiG liegen für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der ZVT, ein Zusatznutzen ist für das IQWiG damit nicht belegt.</p> <p>Bewertung des pU</p> <p>Die vom IQWiG beschriebene Bewertung entspricht der des pU.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>In der Indikation Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren mit aktiver pJIA liegen für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT vor. Somit ergibt sich für die AkdÄ ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der ZVT.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Patientenpopulationen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>In Übereinstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer konnten keine geeigneten Studien für einen Vergleich von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden. In der zulassungsbegründenden Studie I4V-MC-JAHV (JUVE-BASIS) erhielten alle Patientinnen und Patienten initial über 12 Wochen Baricitinib, gefolgt von einer bis zu 32 Wochen andauernden doppelblinden Behandlungsphase, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten mit Ansprechen randomisiert einer weiteren Behandlung mit Baricitinib oder Placebo zugeteilt wurden. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ sieht für Baricitinib im Vergleich mit der ZVT bei Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren mit aktiver pJIA (RF+ oder RF– Polyarthrit und erweiterte Oligoarthritis), die zuvor unzureichend auf ein oder mehrere csDMARDs oder bDMARDs angesprochen</p>	<p>Ein Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder diese nicht vertragen haben, keinen Zusatznutzen als belegt an.	

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation "Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten". Stand: Oktober; 2023.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S2k-Leitlinie: Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis: https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2024). Kurzversion 1.0, Stand: Juni; 2019.
3. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(1):21–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456.
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Simponi® (Golimumab) – Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/simponi-h-c-992-ii-0063-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2024); London, 26.5.2016 EMA/CHMP/404217/2016; Procedure No. EMEA/H/C/000992/II/0063.
5. Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, Foeldvari I, Spindler A, Fingerhutová Š et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet* (London, England) 2023; 402(10401):555–70. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00921-2.
6. Lehman TJA. Are withdrawal trials in paediatric rheumatic disease helpful? *Lancet* (London, England) 2008; 372(9636):348–50. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60999-X.
7. van Nies JAB, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AHM. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(5):861–70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130.
8. Balevic SJ. Clinical trial design in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric drugs* 2017;1–11. doi: 10.1007/s40272-017-0244-2.
9. Niehues T, Özgür TT. The efficacy and evidence-based use of biologics in children and adolescents: Using monoclonal antibodies and fusion proteins as treatments. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(42):703–10. doi: 10.3238/arztebl.2019.0703.
10. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-juvenile-idiopathic-arthritis-revision-2_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2024). London, 19. November; 2015.
11. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Olumiant® (Baricitinib) – Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/olumiant-h-c-4085-x-0035-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2024); Amsterdam, 20.7.2023 EMA/365746/2023; Procedure No. EMEA/H/C/004085/X/0035/G.
12. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Olumiant® (Baricitinib) – Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/olumiant-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2024); London, 15.12.2016 EMA/13493/2017; Procedure No. EMEA/H/C/004085/0000.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Baricitinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. März 2024

von 11:13 Uhr bis 11:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Dr. Henkel

Frau Riegel

Herr Dr. Zschocke

Angemeldeter Teilnehmender des **Kinderrheumazentrums Sankt Augustin**:

Herr Prof. Dr. Horneff

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr PD Dr. Elling

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Barrionuevo

Frau Dr. Krefft

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:13 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag, Frau Kretschmer, Sie sind zum zweiten Mal hier und werden uns bis zur Mittagspause noch weiter verfolgen. Wir sprechen jetzt über Baricitinib, drei Dossiers, nämlich D-988, D-1004 und D-1005, einmal pJIA, dann EAA und jPsA. Wir haben hier drei neue Anwendungsgebiete und zugrunde liegend die Dossierbewertung des IQWiG vom 6. Februar 2024. Wir haben dazu Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Lilly, als weiterem pharmazeutischen Unternehmer von Sanofi-Aventis Deutschland, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und von Herrn Professor Dr. Horneff vom Kinderrheumazentrum der Asklepios Klinik Sankt Augustin sowie eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein: Frau Professor Dr. Kretschmer, Frau Dr. Henkel, Frau Riegel und Herr Dr. Zschocke, für das Kinderrheumazentrum Sankt Augustin Herr Professor Dr. Horneff, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Rascher und Herr PD Dr. Elling, für Sanofi-Aventis Deutschland Herr Dr. Barrionuevo und Frau Dr. Krefft sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, zu den drei Anwendungsgebieten und der Dossierbewertung einzuführen. Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wir sind hier mit der Zulassung für die juvenile idiopathische Arthritis. Auch hier gibt es eine kurze Vorstellung des Teams, sodass Sie wissen, wer Ihre Fragen beantwortet. Dafür übergebe ich an Frau Henkel.

Frau Dr. Henkel (Lilly): Guten Tag, Vanessa Henkel. Ich bin bei Lilly Market Access Managerin und die Produktverantwortliche für den Wirkstoff Baricitinib. Damit gebe ich an Frau Riegel weiter.

Frau Riegel (Lilly): Guten Morgen! Ich bin Kathrin Riegel und bei Lilly Deutschland Medical-Advisorin und zuständig für Baricitinib in der rheumatoiden Arthritis und der juvenilen idiopathischen Arthritis und gebe weiter an meinen Kollegen, Herrn Zschocke.

Herr Dr. Zschocke (Lilly): Guten Morgen! Mein Name ist Jürgen Zschocke. Ich arbeite in der Abteilung Market Access als HTA-Manager und bin für das Dossier verantwortlich. Damit gebe ich zurück an Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Der Vollständigkeit halber und damit es im Protokoll steht: Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access. – Die hier zur Diskussion stehende Nutzenbewertung von Baricitinib umfasst die Zulassung in der juvenilen idiopathischen Arthritis für Patienten ab zwei Jahren, und zwar bei Patienten, die unzureichend mit biologischen und synthetischen, krankheitsmodifizierenden, antirheumatischen Wirkstoffen, den sogenannten DMARDs, behandelt wurden. Bei der juvenilen idiopathischen Arthritis handelt es sich um eine selten auftretende Autoimmunerkrankung, die bereits im sehr jungen Kleinkindalter erstmals auftritt. Sie gehört zu den rheumatischen Erkrankungen.

Die Ursache der Erkrankung ist allerdings unklar. Die Symptome entstehen durch chronische, nicht infektiöse Gelenkentzündungen. Die Abhängigkeit von der Lokalisierung der entzündeten Gelenke und welche weiteren Entzündungsherde vorhanden sind, wie zum Beispiel Auge, Haut, innere Organe oder Sehnen, ergibt ein heterogenes und komplexes Krankheitsbild und damit die Unterteilung in diese Subtypen. Charakteristisch ist der schubförmige Verlauf, wobei jeder Schub zum Fortschreiten der Erkrankung führt. Spontane Remission tritt sehr selten auf. Wie Sie sich gut vorstellen können, leiden die jungen Patienten an Bewegungseinschränkungen mit Gelenkschmerzen, die die Kinder davon abhalten, an sozialen Interaktionen wie Sport und Spiel teilzunehmen und wodurch auch die gesamte Familie belastet wird, an Gelenkentzündungen, die langfristig die Gelenke angreifen und zu degenerativen Veränderungen führen, an aktiven Fehlstellungen, die Funktionseinschränkungen auslösen und zum Beispiel das Kauen erschweren, an Augenentzündungen, die unter Umständen Seheinschränkungen verursachen, und an Entzündungen der Haut, die zu sichtbaren Läsionen führen.

Insgesamt haben die Kinder schlechte Startbedingungen in das junge Leben, und das Risiko, dass sich die Erkrankung auf das ganze Leben negativ auswirkt, ist hoch. Ziel ist es, wie bei allen rheumatischen Erkrankungen eine frühzeitige Behandlung einzuleiten und Krankheitsschübe zu verringern und hoffentlich einmal eine Remission zu erreichen. In den letzten Jahren konnten durch die Zulassung von synthetischen und biologischen DMARDs neben MTX weitere Therapieoptionen für die Behandlung der jungen Patienten zur Verfügung gestellt werden. Allerdings gelingt eine vollständige Remission nur bei einem Viertel der jungen Patienten. Das heißt, der größte Teil der Kinder leidet weiter unter den belastenden Symptomen.

Bleibt die juvenile idiopathische Arthritis unzureichend behandelt, besteht ein hohes Risiko für Einschränkungen und Behinderungen im Erwachsenenalter. Das, was im Kindesalter unzureichend behandelt wurde, ist im Erwachsenenalltag nicht mehr aufzuholen. Das heißt, es besteht ein Bedarf an hochwirksamen, gut verträglichen Substanzen, die bei unzureichendem Ansprechen auf bisherige Therapien als Alternative zur Verfügung stehen. Mit der Zulassung von Baricitinib steht nun ein weiteres orales Therapeutikum zur Verfügung, das einen schnellen Wirkeintritt und eine gute Wirksamkeit zeigt. Baricitinib ist ein synthetischer DMARD, der auf das Entzündungsgeschehen und damit auf die heterogenen Symptome positiv einwirkt. Durch die orale Formulierung ist es einfach in der Anwendung, kann in Wasser, Tee oder Milch leicht aufgelöst werden und erleichtert damit die Gabe an die Kinder.

Darüber hinaus ist es gut verträglich, wie die Erfahrung aus mittlerweile mehr als sieben Jahren Anwendung zeigt. Es gab auch keine neuen Sicherheitssignale aus den beiden pädiatrischen Studien. Die für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten zeigen, dass Baricitinib die destruktive Schubrate senkt, die Kinder unter weniger Schmerzen leiden, sich die Druckempfindlichkeit der Gelenke verringert, die Lebensqualität verbessert und das bei einem guten Sicherheitsprofil. Baricitinib stellt damit eine sehr gut wirksame Alternative zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis dar, wenn andere Therapeutika unzureichend gewirkt haben.

Die jungen Patienten profitieren davon, dass die entzündlichen Prozesse unter Kontrolle gebracht werden. Weniger Schmerzen und eine bessere Funktionalität der Gelenke bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität sind sehr wichtige Therapieerfolge für die jungen Patienten. Das schnelle Ansprechen und die orale Verfügbarkeit sind für diese Patientengruppe ebenfalls von deutlichen Vorteilen. Aufgrund dessen verdient Baricitinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Kretschmer, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker: Wie schätzen Sie den Stellenwert des JAK-Inhibitors

Tofacitinib bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis bzw. der juvenilen Psoriasis-Arthritis ein? Können Sie die hier bestehenden Sicherheitswarnungen bei Erwachsenen auch so im Bereich der Kinder sehen? Das würde uns zunächst einmal interessieren. Beginnen wir mit Herrn Horneff, danach Herr Rascher und Herr Elling. Herr Horneff, haben Sie dazu eine Position?

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Vielen Dank. Mittlerweile, also nach zweijähriger Zulassung, ist das Tofacitinib in der Kinderrheumatologie gut angekommen. Es ist eine Alternative zu den klassischen Biologika. Das sind die TNF-Hemmer oder auch das Tocilizumab. Es hat den Vorteil der oralen Gabe und eine Effektivität, die mit der der Biologika in der Anwendung als erstes targeted small molecule oder Biologikum nach Methotrexat vergleichbar ist. Das ist immer praktisch (akustisch unverständlich). Die Patienten müssen zuvor mit Methotrexat ineffektiv behandelt worden sein. Große Besonderheiten im Sinne der Unverträglichkeit sehe ich in der persönlichen Anwendung oder in den Registerdaten nicht, die ich seit über zwei Jahrzehnten in Deutschland erhebe.

Bei der Frage des Umgangs mit den Warnungen, insbesondere aus der ORAL Surveillance Studie, muss man als Pädiater die Frage stellen: Was bedeutet das für Kinder? Es gab eine Problematik nur bei älteren Erwachsenen, also nicht ab 50, sondern ab 65 Jahren. Bei denen gab es Signale. Das wird von den internistischen Rheumatologen sehr kritisch gesehen, weil sich diese Signale in den Registern in Deutschland und anderswo nicht bestätigten. Für uns bleibt aber übrig, dass es ein Risiko in Bezug auf Thrombosen geben könnte. Herzinfarkt und Malignome spielen numerisch im Kindesalter nicht so die große Rolle. Was Thrombosen angeht, muss eine Aufklärung erfolgen, um weitere Neigungen zu Thrombosen zu verhindern. Ich persönlich empfehle dann zum Beispiel auf keinen Fall eine orale Kontrazeption mit einem Kombinationspräparat und Hinweise auf eine Thrombose gut zu beachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Horneff. – Herr Professor Rascher, bitte.

Herr Rascher (AkdÄ): Ich muss konstatieren, dass das Sicherheitsprofil bei diesen Kurzzeitstudien, die wir mittlerweile erst haben, nicht richtig beurteilbar ist. Die Warnhinweise, die es gibt, müssen wir beachten. Vor allem, was Herr Horneff sagt, die Thrombosen sind ein Risiko. Letzten Endes ist es wichtig, dass wir langfristig Daten sammeln. Die Frage ist, ob immer alle Patienten in die Register eingehen, die diese Nebenwirkung Thrombose entfalten. Ich glaube, wir müssen sehr kritisch sein, dass wir jetzt mit diesen wenigen Patienten noch keine guten Sicherheitsdaten haben. Es ist auch so, dass in den Studien mit Baricitinib in den Subgruppen zwei bis sechs Jahre und sechs bis neun Jahre sehr wenige dieser kleinen Patienten sind und wir abwarten müssen, was aus den Daten wird.

Man muss vielleicht auch zu den Studien sagen: Wir haben erhebliche Mängel im Studiendesign. Wir wissen wenig über die Komedikation. Die Vormedikation bleibt etwas intransparent. Das macht es doch recht unsicher, wie das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei diesen JAK-Kinase-Inhibitoren auf Dauer ist. Wir sehen sicherlich eine Alternative, wenn gar nichts mehr geht. Aber wir haben das große Problem, dass wir keinerlei vergleichende Daten zum Methotrexat haben, ob das schlechter oder besser ist. Das macht die Versorgungssituation leider sehr schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rascher. – Herr Dr. Elling.

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Ich glaube, ich kann mich dem bisher Gesagten anschließen. Aus klinischer Erfahrung sehen wir für Tofacitinib – das sind klinische Daten aus unserem Zentrum –, dass es sicher wirkt. Bei dem Sicherheitsprofil wäre ich bei einem Präparat auch zurückhaltend, das erst seit so kurzer Zeit auf dem Markt ist und bei dem die Risiken eines über 60-jährigen Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Komorbidität sicher nicht eins zu eins umsetzbar sind. Aber das Thromboserisiko kann man zum jetzigen Zeitpunkt

nicht ausschließen, würde ich sagen. Auch ein Malignom-Risiko, wenn man an eine Langzeitexposition gegenüber der Substanz denkt, muss man sich ansehen. Man kann dazu im Moment keine Aussage treffen, weder positiv noch negativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Jetzt habe ich Frau Riegel vom pharmazeutischen Unternehmer, dann hat Frau Reuter von der KBV das Fragerecht. Frau Riegel von Lilly, bitte.

Frau Riegel (Lilly): Ich möchte etwas zu dem Thromboserisiko sagen, das Herr Horneff angesprochen hat. Wir haben in unseren Studien keinerlei Erhöhung des Thromboserisikos gesehen und auch keine neuen Nebenwirkungen erfassen können. Was die Vormedikation angeht, ist es so, dass alle Patientinnen und Patienten in unseren Studien eine Vormedikation von bDMARDs oder anderen csDMARDs hatten. Als Begleitmedikation war hier MTX oder eine Monotherapie möglich, und die zusätzliche Gabe von oralen Kortikosteroiden war erlaubt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Reuter von der KBV, bitte

Frau Reuter: Vielen Dank. Ich möchte gerne an die Frage anknüpfen, die gerade von Herrn Professor Hecken gestellt wurde. Sie bezieht sich auf die juvenile Psoriasis-Arthritis und richtet sich an die Kliniker. Mich interessiert, wie der Versorgungsstandard in der Praxis ist, vor allem bei den ganz jungen Patienten. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kinder zwischen zwei und zwölf Jahren nur das Tofacitinib bestimmt. Uns interessiert, ob das aus Ihrer Sicht richtig ist und daran anknüpfend, welchen Stellenwert das Secukinumab und das Etanercept haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Reuter. Wer möchte beginnen? – Herr Horneff, bitte.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderreumazentrum Sankt Augustin): Ich bin sozusagen der Fachkollege. Die juvenile Psoriasis-Arthritis ist genau genommen die seltenste Unterform des kindlichen Rheumas. Insofern gibt es dazu bei dieser Erkrankung sehr wenige Studien. Die Erstzulassung erfolgte für die Psoriasis-Arthritis mit dem Medikament Etanercept nach einer offenen Studie, CLIPPER genannt, bei der ich netterweise Erstautor war. Sie führte zur Zulassung ab einem Alter von zwölf Jahren. Erst mit Secukinumab kam eine zweite Substanz, die aus der Schuppenflechtebehandlung und den erwachsenen Daten dann in die Kinderreumatologie hineinkam, sodass wir heute diese beiden Substanzen, diese beiden Biologika zur Zulassung haben und dann das Tofacitinib, das praktisch mit der Zulassung für Polyarthritiden auch für die juvenile Psoriasis-Arthritis zugelassen wurde.

Man muss dabei verstehen, dass Kinder im Gegensatz zu Erwachsenen häufiger erst die Arthritis und im Laufe des Lebens die Schuppenflechte entwickeln, weshalb es zu dieser Unterrepräsentation der Diagnose kommt. Am Anfang ist letzten Endes die Schuppenflechte nicht erkennbar, und man versucht die Diagnose Psoriasis-Arthritis mithilfe von Diagnosekriterien zu stellen, die relativ scharf sind, schärfer zum Beispiel als die Diagnosekriterien bei Erwachsenen, die netterweise nach Grappa benannt werden, aber natürlich alkoholfrei sind.

Das therapeutische Armamentarium ist eingeschränkt. Es gibt ein Biologikum, das erst für größere Kinder zugelassen ist. Es gibt das Secukinumab, das eine Zulassung ab sechs Jahren hat, und da ist ein JAK-Hemmer, der eine Zulassung ab zwei hat. Da gibt es jetzt die Problematik der fehlenden oder mangelhaften Zulassung oder Alternativen für kleine Kinder. Die Psoriasis-Arthritis hat zwei Altersgipfel. Es gibt einmal den Altersgipfel zwischen zwei und sechs Jahren und dann noch einmal den Altersgipfel ab zwölf Jahren. Die Kleinkinder sind eher verstecktere Fälle. Die sehen eher aus wie etwas Polyartikuläres. Wie gesagt, die Psoriasis fehlt, und die größeren Kinder können sich in Richtung Arthropathie entwickeln. Das sind zwei sich unterschiedlich präsentierende Unterformen der Psoriasis-Arthritis.

Dementsprechend gibt es insbesondere für die Kleinkinder außer dem Tofacitinib keine therapeutischen Alternativen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Horneff. – Herr Rascher, Herr Elling, sehen Sie es ähnlich? I

Herr Rascher (AkdÄ): Ich gebe weiter an Herrn Elling.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Elling.

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Ich habe auch keine Ergänzung und würde dem zustimmen. Ein wichtiger Punkt, finde ich, ist das, was Herr Horneff sehr gut dargestellt hat, dass die Psoriasis häufig später kommt, was wir in der Rheumatologie schon häufig als Diagnostikproblem haben, auch bei der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis, bei der die Arthritis auch später oder durch die gegenwärtige Therapie vielleicht gar nicht mehr kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Reuter, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Reuter: Ich hätte noch eine Nachfrage zum Secukinumab ab sechs Jahren, welchen Stellenwert das hat, ob das in der Versorgung schon etabliert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Horneff, bitte.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Ja, genau. Wir setzen das als Zweitlinienmedikament ein. Die Kinder bekommen zunächst einmal eine klassische symptomatische Therapie mit NSAR und zum Beispiel intraartikulären Steroiden oder Methotrexat, und bei den Therapieversagern wird es dann eingesetzt. Zwischen sechs und zwölf Jahren gäbe es, wenn man so will, wenn man nach dem Label schaut, keine therapeutische Alternative.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Tofa nicht? Das ist das, worauf die Frage von Frau Reuter zielt. Sie sagt, wir haben in der zVT nur Tofa bestimmt. Würden Sie sagen, ab sechs Jahren stehen die gleichwertig nebeneinander, oder wird Tofa präferiert, oder wird Secu präferiert? Das ist die Frage, die dahintersteckt.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Wenn ich das noch einmal sagen darf: Wie Herr Kollege Rascher sagte, spielt Arzneimittelsicherheit und damit meint man auch die Sicherheit in der Anwendung, also der eigenen Erfahrung, eine große Rolle. Es ist so, dass man bei Kindern eine größere Zurückhaltung hat. Ich sehe bei meinen Kollegen, die die Januskinase-Inhibitoren noch nicht so gut kennen, wie ich das zum Beispiel tue, weil ich an den Studien beteiligt war, natürlich eine größere Zurückhaltung bei den Januskinase-Inhibitoren als bei den Biologika. Ich sehe aber aufgrund der Therapieerfahrung dafür genau genommen keinen anderen rationalen Grund, sondern lediglich sozusagen die Situation, dass man lieber das zuerst anwendet, was man schon über Jahre kennt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Reuter, möchten Sie noch einmal nachfragen, oder ist es jetzt klar?

Frau Reuter: Nein, die Frage ist geklärt. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß vom GKV-SV, bitte.

Frau Groß: Ich habe eine Frage, die vom Alter her in die andere Richtung geht. Wir sind hier im Anwendungsgebiet der juvenilen idiopathischen Arthritis, und die tritt per Definition vor dem 16. Lebensjahr auf, was nicht zwangsläufig bedeutet, dass die Erkrankung nicht auch im Erwachsenenalter noch weiter verläuft. Die Frage ist: Ist es dann immer noch eine juvenile idiopathische Arthritis? Ist das immer noch die Krankheitsbezeichnung? Unterscheidet sich die Erkrankung im Krankheitsverlauf von der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen bzw.

Psoriasis-Arthritis? Gibt es dann immer noch Unterschiede, auch wenn die Erkrankten im Erwachsenenalter sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. Dann fragen wir Herrn Horneff. Bitte schön, Herr Professor.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Die Diagnose JIA ist eigentlich nicht eine Krankheit, sondern das sind sieben verschiedene Formen. Dabei gibt es solche, die den Erkrankungen der Erwachsenen sehr stark ähneln. Zum Beispiel kann die Enthesitis-assoziierte Arthritis sehr gut als sogenannte seronegative Enthesiopathie des Erwachsenen bezeichnet werden, die eine Ähnlichkeit und ein Risiko hat, sich in eine Spondylarthritis zu entwickeln, also Maximalvariante ankylosierende Spondylitis. Das heißt, diese Kinder – in der Regel sind das schon ältere Jungs, wenn sie erkranken – entwickeln ein Krankheitsbild, das einer Erwachsenen-Spondyloarthropathie entspricht.

Dann gibt es die älteren Mädchen, die postpubertär eine Rheumafaktor-positive Polyarthritis haben. Ich würde sagen, da hat sich die Natur nicht an unsere Gesetzgebung gehalten. Das ist die vergleichbare Erkrankung wie die rheumatoide Arthritis. Bei den Patienten mit einer seronegativen Polyarthritis ist es dagegen anders. Sie haben auch eine andere Immunologie als die Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis und sollten deshalb unterschiedlich betrachtet werden. Zum Beispiel Augenentzündungen: Sie sehen bei der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen keine Uveitis anterior. Sie können andere Augenbeteiligungen bekommen wie zum Beispiel Skleritis, aber eben keine Uveitis. Dieses Uveitis-Risiko bleibt bei den Kindern lebenslang erhalten, sodass sie auch als Erwachsene eine augenärztliche Diagnostik benötigen. Diese ANA-positiven Formen des Kindes finden kein Pendant zu Erkrankungen, die im Erwachsenenalter erstmalig auftreten.

Jetzt ist es so eine Geschichte, wie die internistische Rheumatologie mit diesen Patienten umgeht. Die werden häufig umgelabelt, weil es für einen internistischen Rheumatologen einfacher erscheint, dem Patienten eine solche Diagnose zu geben, die er gut kennt, bei der er auch das therapeutische Armamentarium gut kennt. Man kann sagen, das kann man gut verstehen. Für die B27-assoziierte Unterform der Spondylarthritis oder für die Rheumafaktor-positive JIA ist das völlig in Ordnung, weil die biologisch das Gleiche sind, für die andere von mir genannte nicht.

Bei der Psoriasis-Arthritis ist es so, dass es diese zwei Altersgipfel gibt. Die kleinen Kinder mit einer Psoriasis-Arthritis haben dieses Uveitis-Risiko und sollten getrennt betrachtet werden. Die großen mit der Psoriasis-Arthritis neigen wie die Erwachsenen mit einer Psoriasis-Arthritis zu diesem Rückenbefall, also zu einer Spondyloarthropathie, und können dann in gleicher Weise betrachtet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Horneff. – Herr Rascher, Herr Elling, Ergänzungen oder Haken dran?

Herr Rascher (AkdÄ): Zustimmung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke – Herr Elling, Sie auch?

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Auch Zustimmung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Frau Groß, ist die Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank. Was damit zusammenhängt, wäre die Frage, ob Sie es als sinnvoll ansehen würden, dass in den Studien gegebenenfalls Erwachsene eingeschlossen wären, die an diesen Formen im Kindesalter erkrankt sind. Das war durchaus eine differenzierte Antwort, zumindest die Formen, die schon im frühen Kindesalter auftreten und mit dem Uveitis-Risiko verbunden sind. Wäre es aus Ihrer Sicht sinnvoll, Erwachsene in die Studien einzuschließen und nicht nur Kinder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Ich glaube, dass ich das jetzt nicht so ganz verstehe. Wenn ich eine Erwachsenenstudie mache, zum Beispiel bei einem Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis, und der hätte jetzt in seiner Anamnese im Alter von acht Jahren ein dickes Knie gehabt, dann hat er trotzdem im Alter von 30 eine ankylosierende Spondylitis. Dann wird er in diese Studie eingeschlossen. Diese Patienten sind auch schon eingeschlossen. Das heißt, die Erwachsenen, die als Kinder eine rheumatische Erkrankung gehabt haben und im Erwachsenenalter eine solche fortbesteht, sind in den Studien drin. Ich kann jetzt nicht im Detail sagen, das müsste man sich anschauen, ob die so etwas wie Erkrankungsbeginn haben oder immer nur Krankheitsdauer. Das wird nicht immer so berichtet.

Wenn man die Kinderstudien nimmt, will man vor allen Dingen die Arzneimittelsicherheit erkennen, und im Kindesalter hat man die unterschiedlichen Lebensphasen. Die Kinder sind alle anders. Ein Kleinkind ist nicht das gleiche wie ein kleines Schulkind und Jugendliche. Dementsprechend glaube ich nicht, dass es sinnvoll ist, was Arzneimittelsicherheit für Kinder angeht, Erwachsene in solche Studien einzuschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Horneff. Ergänzungen, Herr Elling, Herr Rascher?

Herr Rascher (AkdÄ): Aus meiner Sicht ist das eine sehr theoretische Frage; denn die Patienten werden, wenn sie in die Erwachsenenmedizin gehen, anders gelabelt, wie Herr Horneff das sehr schön gesagt hat. Wenn einer eine Uveitis hat, wird er zum Augenarzt geschickt. Aber das wird nicht als JIA weitergeführt. Wie ich das von der internistischen Rheumatologie kenne, kennen sie diese Patienten in der Form doch nicht so. Es sind wahrscheinlich auch nicht so viele.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die müsste man dann wahrscheinlich wieder zurücklabeln, und dann haben wir das große Problem. – Herr Elling, bitte. Auch so?

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Ja, wobei die Gelenkprognose in Abhängigkeit des Alters extrem anders ist. Ich sage einmal, das typische hochpositive ANA, kleines blondes Mädchen, zwei Jahre, kann trotz schweren polyartikulären Befalls eine exzellente Gelenkprognose jenseits der Pubertät haben, wo sich die Gelenke gar nicht mehr manifestieren. Wie man diese Erkrankung bezeichnet, wenn die mit 35 Jahren eine Uveitis bekommt, ist dann schon eine Diskussion, wenn es dann wirklich die Uveitis ist und die Arthritis nicht mehr kommt, weil die nur in der Kleinkindphase kommt, dann ist es auch irgendwo eine Uveitis. Insofern stimme ich dem Vorgesagten zu. Ich möchte betonen, dass die Gelenkprognose einer der größten Unterschiede überhaupt zwischen einer kindlichen Gelenkrheumaerkrankung und der des Erwachsenen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Dr. Elling. – Frau Groß.

Frau Groß: Vielen Dank für die Beantwortung der eher theoretischen Frage. Das war an dieser Stelle wichtig zu wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Schönen guten Tag! Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wir haben in der Stellungnahme der AkdÄ gelesen, dass Golimumab bei Patienten mit einer polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis nicht mehr in der zVT berücksichtigt werden sollte. Mich würde interessieren, wie der Stellenwert dieser Substanz aktuell gesehen wird, vielleicht auch bei den anderen. Die AkdÄ kann gerne noch einmal zur eigenen Position ausführen, wenn das möglich wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. Wer möchte beginnen? Zuerst die AkdÄ und dann Herr Horneff? Herr Rascher, bitte.

Herr Rascher (AkdÄ): Das Problem ist, dass die Datenlage bei dem Golimumab so schlecht ist. Wenn der primäre Endpunkt in einer Studie nicht erreicht wird, dann kann man das meiner Ansicht nach nicht unbedingt als Vergleichstherapie nehmen. Vielleicht hat Herr Elling noch einen Kommentar dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Elling, bitte.

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Das sehe ich genauso. Das ist die Studie, auf die sich auch die Leitlinie bezieht. Sie hat vor allem in dem Withdrawal keine gute Effektivität auf die FLAIR-Raten gezeigt, sodass die Wirksamkeit – so beurteilt es die aktuelle Leitlinie – nicht als ausreichend eingestuft worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Dem möchte ich kräftig widersprechen. Ich habe an dieser GO KIDS-Studie – so hieß sie seinerzeit – mitgearbeitet und mit den amerikanischen und weiteren Kolleginnen und Kollegen über diese Studie diskutiert. Wir haben dann eine weitere Auswertung bekommen, nach der man eine signifikante Verbesserung in der Untergruppe gesehen hat, die initial erhöhte CRP-Werte hatte. Das Problem für dieses Medikament in diesem Studiendesign ist die lange Halbwertszeit. Ich gehe jetzt ein Stück zurück. Dieses Studiendesign, das sogenannte Withdrawal-Design, hatte die Welt bei der Zulassungsstudie für das Etanercept-Medikament mit einer Halbwertszeit von zwei bis drei Tagen erblickt. Wenn ich das Medikament entziehe, dann merkt man sehr schnell, wenn es dem Patienten schlechter geht. Dementsprechend gab es in dieser Studienphase 2, also alle Kinder bekommen zuerst das Medikament, in Studienphase 2, Withdrawal, wird es entzogen versus Placebo. Die Patienten, die dann Placebo bekommen, bekommen ihre Symptome in einer Art von zwei, drei Wöchelchen. Das merken die Mütter, und dann kommen sie das erste Mal wieder. Dann sieht man, dass es schlechter wird, und dann ist der Endpunkt, nämlich eine ACA-30-Verschlechterung, erreicht.

Bei einem Medikament mit einer längeren Halbwertszeit, beim Adalimumab zum Beispiel, ist das acht bis neun Tage. Da war das schon schwierig. Da war es dann, obwohl das Medikament eine super Wirksamkeit zeigte, von der ersten Studienphase so, dass es in der Gruppe ohne MTX quasi gerade eben den P-Wert 0,05 unterschritten hatte. Bei dem Golimumab mit einer längeren Halbwertszeit ist es schlicht und ergreifend so, dass es eine ganz hervorragende Verbesserung gab. Das heißt also, die Ansprechraten in der ersten Phase, den ersten zwölf Wochen, waren unglaublich hoch, viel höher als vergleichsweise mit den anderen TNF-Hemmern. Dann kam es zu dieser zweiten Phase Withdrawal-Design, und da dann die praktischen ACA-Schubkriterien zu erfüllen, muss man Monate warten, bis das Medikament herausgewaschen ist. In der Zwischenzeit entsteht eine große Unsicherheit.

Ich denke, das Studiendesign ist in der klinischen Anwendung nicht für jede Substanz geeignet. Auch das Golimumab ist ein Medikament, das wir uns mit dem BIKER-Register anschauen. In der klinischen Anwendung gibt es eine zuverlässige Wirksamkeit, und wir haben darüber auf Kongressen bislang nur mit Abstracts so etwas berichtet. Die Fallzahlen sind nie so riesig. Es gibt also meiner Einschätzung nach keinen Unterschied in Wirksamkeit oder Verträglichkeit im Vergleich zu den anderen TNF-Hemmern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Horneff. – Herr Schmidt, Nachfrage?

Herr Schmidt: Nein, erst einmal nicht. Vielen Dank für die Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Jetzt habe ich noch einmal Frau Reuter, KBV.

Frau Reuter: Ich würde gerne noch einmal nach dem Stellenwert von Secukinumab bei der Enthesitis-assoziierten Arthritis in der Praxis fragen. Die Frage richtet sich an den Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Wir setzen das Medikament ein. Wir haben für die Enthesitis-assoziierte Arthritis eine Zulassung für das Sulfasalazin, das nach NSAR und intraartikulären Steroiden unser erstes Basis-Therapeutikum ist. Es gibt keine richtigen Evidenzen für den Einsatz von Methotrexat. Das heißt, nach Anwendung von NSAR, Steroiden plus Sulfasalazin kommt es zur Auswahl eines Biologikums, und da gibt es mit dem Etanercept, dem Adalimumab und dem Secukinumab drei Alternativen. Sie sind, was die Anwendung bei der Arthritis oder beim axialen Befall angeht, absolut gleichwertig. Ich kann nicht aufgrund eigener Erfahrung sagen, eines ist besser oder schlechter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Widerspruch von der AkdÄ oder Haken dran?

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Von mir keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Rascher (AkdÄ): Ich habe zu dem Golimumab noch eine Bemerkung. Das Studiendesign ist schlecht. Deshalb können wir mit dem Withdrawal-Studiendesign eigentlich keine guten Studien mehr machen. Wir brauchen Head-to-Head-Studien auf die primäre Ansprechrates. Das würde uns sehr gefallen, und es würde auch den Patienten entgegenkommen, wenn wir da Daten hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Frau Reuter, ist die Frage beantwortet?

Frau Reuter: Ja, die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann dürfen Sie, Frau Kretschmer, wieder zusammenfassen, bevor wir ins nächste Anwendungsgebiet gehen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Zusammenfassend: Wir hatten jetzt eine sehr klinische Diskussion. Das ist bei der juvenilen idiopathischen Arthritis kein Wunder. Über die vielen Subgruppen, über die Beteiligung, das, was als Erkrankungsschema beteiligt ist – ist es das Auge, ist es die Haut, sind es die inneren Organe – haben wir bei der Erkrankung ein sehr heterogenes Bild. Wichtig ist, festzuhalten, es ist eine seltene Autoimmunerkrankung. Bei rheumatischen Erkrankungen ist es wichtig, dass die Schübe verhindert und Konsequenzen für die älter werdenden Patienten verringert werden, damit wir die destruktiven Veränderungen vermeiden können. Die Diskussion hat gezeigt, dass wir ein sehr heterogenes Bild für die Anwendung der Produkte haben, die im Markt sind. Baricitinib soll angewendet werden, wenn andere Therapien unzureichend waren.

Aus der Diskussion ist aber auch klargeworden, es braucht eine ganze Menge verschiedener Therapeutika, damit wir den vielen Unterformen gerecht werden können. Wichtig wäre hier in der jPsA, so kam es in die Diskussion, dass Secukinumab in der Praxis angekommen ist und hinzugenommen werden soll oder alternativ, weil ein großes Bündel von Produkten zur Verfügung steht, die Therapie nach ärztlicher Maßgabe wichtig wäre. Das Gleiche gilt für die EAA. Auch da wäre es gut, die Therapie nach ärztlicher Maßgabe zu behalten; denn wir haben das gleiche Bild: heterogen, individualisierte Bedürfnisse der kleinen Patienten. Da ist, glaube ich, die Erfahrung der Kliniker notwendig, weil es eine hochspezialisierte Therapie ist oder eine hochspezialisierte Therapie erfordert. Weil es sicherlich nicht in einer normalen

Hausarztpraxis behandelt wird, ist die Erfahrung der hochspezialisierten Klinik hier notwendig, und dann ist es nach ärztlicher Maßgabe sicherlich der bessere Weg dahin.

Noch einmal zu den Sicherheitsprofilen von Baricitinib: Wir sehen nach den sieben Jahren, in denen wir mittlerweile Erfahrung haben, die gute Verträglichkeit von Baricitinib auch übertragbar auf die Kinder in den klinischen Studien. Für die Kinder der pädiatrischen Studien haben wir keine Signale. Auch aus den laufenden Pharmakovigilanzdaten, die eigentlich täglich hereinkommen, gibt es keine Signale in irgendeine Richtung.

Die kardiovaskulären Einschränkungen wurden auch diskutiert. Einschränkungen wegen der kardiovaskulären Signale, die es bei den größer 65-Jährigen gibt, sind für diese Gruppe sicherlich von untergeordneter Bedeutung, sodass wir, weil es so ein schwieriges Krankheitsbild ist, mit Baricitinib ein weiteres Medikament zur Verfügung haben, das gut verträglich und oral verfügbar ist. Deshalb sehen wir für Baricitinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen durchaus als gerechtfertigt an. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer. Herzlichen Dank an die Kliniker für die Beantwortung unserer Fragen. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben. Damit beende ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:54 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: pJIA (Baricitinib)

Stand: September 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Baricitinib

[polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	„nicht angezeigt“
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">• Tofacitinib (Beschluss vom 03. März 2022)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baricitinib L04AA37 Olumiant®	polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)
Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD)	
Methotrexat L01BA01 generisch	– Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.
Sulfasalazin A07EC01 generisch	<p>[...] Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis (Enthesitis-assoziierte Arthritis) ab dem 6. Lebensjahr, die unzureichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID) und/oder Glukokortikoidinjektionen angesprochen hat.</p> <p>Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritits und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAIDs angesprochen haben.</p> <p>Sulfasalazin medac ist nicht angezeigt bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis oder Patienten mit juveniler Spondyloarthropathie ohne periphere Arthritis.</p>
Hydroxychloroquin P01BA02 generisch	[...] Juvenile idiopathische Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien).
Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept L04AB01	<u>Juvenile idiopathische Arthritis</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche	<p>Behandlung der Polyarthritis (Rheumafaktorpositiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritis 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>
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis</u></p> <p><i>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</i> 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><i>Enthesitis-assoziierte Arthritis</i> 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>
Golimumab L04AB04 Simponi®	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis</u></p> <p><i>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)</i> 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>
<i>IL-6-Inhibitor</i>	
Tocilizumab L04AC07 RoActemra i.v.®	<p>RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikularer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.</p>
<i>IL-17-Inhibitor</i>	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)</u></p> <p><i>Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)</i> 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><i>Juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA)</i> 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>
<i>nicht-konventionelle Wirkstoffe</i>	
Abatacept L04AA24 Orencia®	<p><u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</u></p> <p>ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD Therapie, einschließlich MTX, nicht ausreichend war. Orencia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.</p>
<i>JAK-Inhibitoren</i>	
Tofacitinib L04AA29 Xeljanz®	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)</u></p> <p>Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. 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>
Systemische steroidale Antirheumatika (Glukokortikoide) (beispielhafte Aufzählung)	
Prednisolon H02AB06 generisch	<p>– andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können:</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) <p>– Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)</p>
Prednison H02AB07 generisch	<p>– andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) <p>– Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)</p>
Triamcinolon H02AB08 Volon®	<p>– andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) <p>– Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)</p>
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID) (beispielhafte Aufzählung)	
z. B. Acemetacin M01AB11 generisch	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) <p>[...]</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Eine Anwendung von Acemetacin Heumann bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.</p>
z. B. Ibuprofen M01AE01 generisch	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) <p>[...]</p>

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-155z/196z (Baricitinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 29. August 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	31
Referenzen	34

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug
EAA	Enthesitis-assozierte Arthritis
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
jPsA	juvenile Psoriasis-Arthritis
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
pcJIA	polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
RF	Rheumafaktor
RR	Relatives Risiko
sJIA	systemische aktive juvenile idiopathische Arthritis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren bis 17 Jahren, die auf eine vorangegangene konventionelle oder biologische DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben:

- Polyartikulärer Verlauf der JIA (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis)
- Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)
- Juvenile Psoriasis-Arthritis (jPsA)

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (www.google.com) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.07.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1227 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

keine

3.2 Systematische Reviews

Cabrera N et al., 2020 [2].

The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

To assess the net benefit of biological agents (BA) used in JIA.

Methodik

Population:

- Paediatric population aged <19 years old and diagnosed with JIA disease (**all JIA subgroups**)

Intervention/Komparator:

- BAs (etanercept, adalimumab, infliximab, anakinra, canakinumab, rilonacept, rituximab and abatacept) alone or in combination with conventional synthetic DMARDs or CS vs placebo or standard treatments
- Participants could take other DMARDs, NSAIDs or CS with stable doses, and were then randomly allocated to treatment with or without BAs.

Endpunkte:

- **efficacy** (response or relapse **ACRpedi30** [*>30% improvement in at least three of the six JIA ACR core response variables without >30% worsening in more than one of the remaining JIA ACR core response variables compared with baseline*]) and **safety** (SAEs)
- **net benefit**: shows in absolute values the number of patients who experience therapeutic success without SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- März 2019, MEDLINE via PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrial.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 articles covering 19 trials (involving 1458 patients). 2 trial excluded from safety analyses (0 SAEs)
- 11 parallel group trials (1 excluded from efficacy analyses due to different endpoint); 8 withdrawal trials

Charakteristika der Population:

- Trials were mainly conducted in the OA and polyarticular (PA) JIA categories with two trials including patients with early PA JIA.

- Within the nonsystemic JIA subgroup, the standard treatments were used in the control arm. In the SoJIA (Systemic onset) subgroup, the control arm consisted of placebo.

First author, year	Ref.	bDMARD	Trial type	Efficacy outcome	Randomized period ^b	JIA subtypes	Randomized patients ^c	Age (s.d). (years)	Disease duration ^d
Lovell <i>et al.</i> , 2000	[21]	Etanercept	wRTC	JIA flare	16	OA, PA and SoJIA	51	10.5	5.8
Ruperto <i>et al.</i> , 2007	[22]	Infliximab	pRCT	ACRpedi30	14	OA, PA and SoJIA	122	11.2 (4.0)	3.9 (3.5)
Lovell <i>et al.</i> , 2008	[23]	Adalimumab	wRTC	JIA flare	32	PA JIA	133	11.2 (3.7)	3.7 (3.7)
Ruperto <i>et al.</i> , 2008	[24]	Abatacept	wRTC	JIA flare	24	PA JIA	122	12.3 (3.0)	3.9 (3.6)
Yokota <i>et al.</i> , 2008	[25]	Tocilizumab	wRTC	JIA flare	12	SoJIA	44	8.3 (4.4)	2.1 (1)
Ilowite <i>et al.</i> , 2009	[26]	Anakinra	wRTC	JIA flare	16	OA, PA and SoJIA	50	11.0	4.1
Quartier <i>et al.</i> , 2011	[27]	Anakinra	pRCT	ACRpedi30 ^a	4	SoJIA	24	8.5 (4.5)	3.7 (2.7)
Tynjala <i>et al.</i> , 2011 ^a	[28]	Infliximab	pRCT ^a	ACRpedi30	54	Early PA JIA	60	10.3 (3.3)	0.3 (0.1)
De Benedetti <i>et al.</i> , 2012	[29]	Tocilizumab	pRCT	ACRpedi30 ^a	12	SoJIA	112	9.6 (4.5)	5.4 (4.2)
Horneff <i>et al.</i> , 2012	[30]	Adalimumab	pRCT	ACRpedi30 ^f	12	Jo AS	32	15.3 (1.6)	3.2 (2.3)
Ruperto <i>et al.</i> , 2012	[31]	Canakinumab	pRCT	ACRpedi30 ^a	2	SoJIA	84	8.5	2.2
Wallace <i>et al.</i> , 2012	[32]	Canakinumab	wRTC	JIA flare	56	SoJIA	100	8.0	2.3
Lovell <i>et al.</i> , 2013	[33]	Etanercept	pRCT	ACRpedi70	26	Early PA JIA	85	10.5 (4.4)	0.4 (0.1)
Ilowite <i>et al.</i> , 2014	[34]	Rilonacept	pRCT	ACRpedi30 ^a	4	SoJIA	24	12.6 (4.3)	3.1
Brunner <i>et al.</i> , 2015	[35]	Tocilizumab	pRCT	ACRpedi30	4	SoJIA	71	10.0 (4.5)	2.6 (3.4)
Burgos-Vargas <i>et al.</i> , 2015	[36]	Adalimumab	wRTC	JIA flare	24	OA and PA JIA	166	11.0 (4.0)	4.2 (3.7)
Horneff <i>et al.</i> , 2015	[37]	Etanercept	pRCT	ACRpedi30	12	ERA JIA	46	12.9 (2.9)	2.6 (2.3)
Hissink Muller <i>et al.</i> , 2017	[38]	Etanercept	wRTC	JIA flare	24	ERA JIA	38	13.4 (2.4)	3.2 (2.8)
Total				Inactive disease	12	OA, PA PsA JIA	94	9.2	0.6
					360		1458	10.8 (3.7)	3.0 (2.6)

^aRCT in open label fashion; ^btreatment duration in weeks in randomized period of studies; ^ctotal number of patients who were randomized; ^ddisease duration in weeks (s.d.); ^eACRpedi30 including fever; ^fuse ASAS40 for the primary outcome but inform also the ACRpedi30. ACRpedi30: ACR paediatric score 30%; bDMARD: biologic DMARD; pRCT: randomized placebo-controlled trial; wRTC: withdrawal randomized controlled trial. ERA: enthesitis-related arthritis; PA: polyarticular; SoJIA: systemic-onset JIA.

Qualität der Studien:

Fig. 2 Review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies

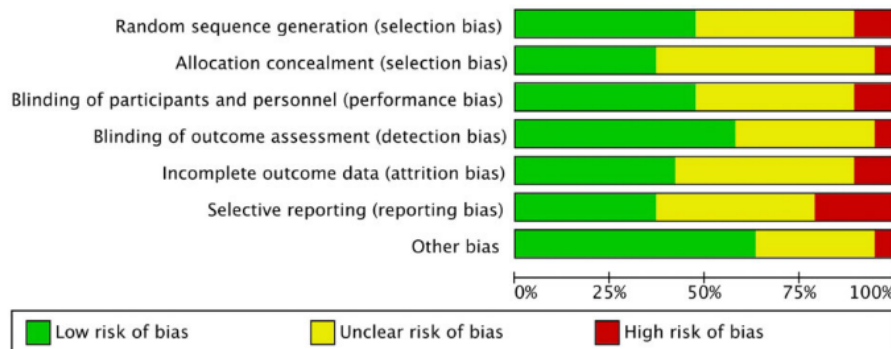
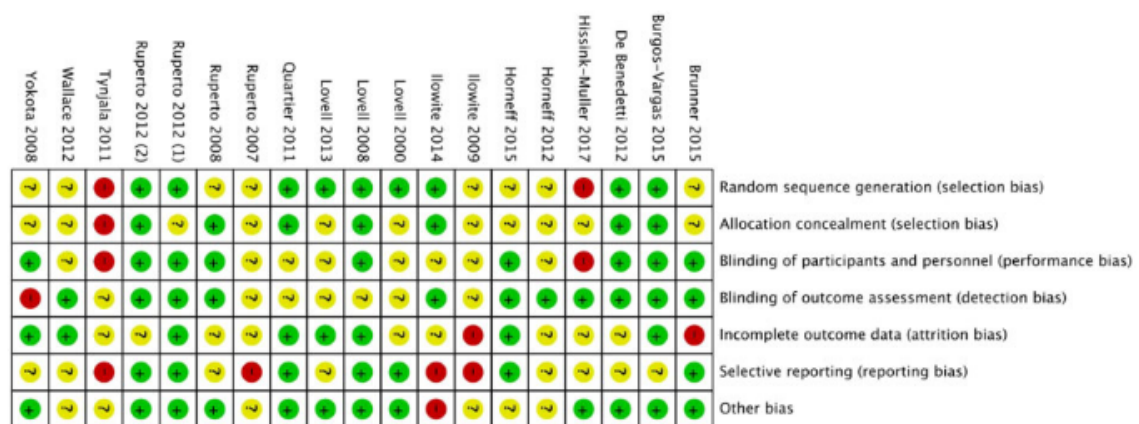


Fig. 3 Review authors' judgements about each risk of bias item for included studies.



+, low risk of bias; ?, unclear risk of bias; -, high risk of bias.

Studienergebnisse:

Heterogeneity

[...] we did **not detect any significant heterogeneity** ($I^2 < 50\%$) for the [...] non-systemic JIA] groups.

Efficacy

- In **parallel RCTs**, the **ACRpedi30 response was significantly improved for non-systemic JIA categories (OA or PA JIA, enthesitis-related arthritis and PsA)** (OR = 2.19, 95% CI: 1.35, 3.56) **in the BAs group compared with standard treatments**, as for the SoJIA category (OR=11.50, 95% CI: 3.37,39.21) compared with placebo.
- In **withdrawal RCTs**, **significantly fewer relapses** (ACRpedi30 worsening response) occurred **for non-systemic JIA categories in the BAs group** compared with standard treatment (OR= 0.27, 95% CI: 0.19, 0.39) and for SoJIA (OR=0.13,95%CI: 0.03, 0.63) compared with placebo
- In **meta-regression analysis**, the SoJIA category seems to be associated with better efficacy outcome [...] for both parallel and withdrawal RCTs. The other tested parameters (year of publication, **trial design type**, duration of randomized phase, study size, concomitant immunosuppressive treatment and age of patients) **were not associated with different treatment effects.** ...
- Additional analysis: efficacy meta-analysis with ACRpedi50 and ACRpedi70 only with parallel RCTs, and results of both meta-analyses were in line with the results of efficacy meta-analysis with the ACRpedi30 score.

Safety

Safety meta-analyses were only separated according to the trial design [*not JIA subgroup*]; SAE and JIA relapse had the same clinical weight

- There were **significantly more SAEs in the BAs group compared with the control group for parallel RCTs** (OR = 2.00, 95% CI: 0.94, 4.26). In withdrawal RCTs, the pooled OR was inconclusive (OR = 1.01, 95% CI: 0.45, 2.24). Except for anakinra and abatacept, all BAs had at least one SAE during the randomized period of follow-up.

Net benefit estimate

- There are large variations in RDs [Risk differences] between the different BAs for efficacy and safety outcomes. The baseline risk of efficacy outcomes [...] varied widely. [...] In general, BAs seemed to show higher efficacy in SoJIA in withdrawal (range 32.3–58.2%) and parallel (range 22.8–70.3%) RCTs compared with non-systemic JIA in withdrawal (2.4–36.7%) and parallel (range 2.4– 17.6%) RCTs. **However, because of the large CI of estimates, comparisons could not be established.** The two trials assessing anakinra had zero SAEs during the randomized period of interest and the net benefit could not be calculated.

Outcome/ intervention	N [references]	OR (95% CI)	Anticipated absolute effects, % (95% CI)			N [references]	Peto's OR (95% CI)	Anticipated absolute effects, % (95% CI)			Net benefit (%)
			Without BAs	With BAs	Difference			Without BAs	With BAs	Difference	
Non-systemic JIA											
ACRpedi30 in parallel RCT											
Infliximab	n = 181 [22, 28]	3.39 (0.48, 24.11)	60.6 (46.1, 73.5)	83.9 (42.5, 97.4)	23.3 (1.1, 56.9)	n = 181 [22, 28]	2.14 (0.21, 21.99)	SAEs in parallel RCT 3.6 (1.7, 6.3)			10.9
Adalimumab	n = 78 [30, 36]	2.06 (0.79, 5.38)		76.0 (54.9, 89.2)	15.4 (1.0, 52.5)	n = 78 [30, 36]	2.22 (0.29, 17.15)		16.0 (1.6, 164.2)	12.4 (1.3, 64.5)	2.4
Etanercept	n = 94 [38]	2.58 (1.00, 6.65)		79.9 (60.6, 91.1)	19.3 (1.2, 58.5)	n = 179 [32, 38]	0.70 (0.08, 6.12)		16.6 (2.2, 128.1)	1.6 (0.2; 8.9)	17.6
Relapses in withdrawal RCT											
Etanercept	n = 89 [21, 37]	0.12 (0.05, 0.33)	56.6 (45.7, 67.0)	13.5 (6.1, 30.1)	43.1 (2.7, 134.4)	n = 89 [21, 37]	7.54 (0.77, 73.71)	SAEs in withdrawal RCT ^a 2.8 (0.07, 6.1)			2.4
Adalimumab	n = 133 [23]	0.31 (0.15, 0.64)		28.8 (16.4, 45.5)	27.8 (0.6, 31.7)	n = 133 [23]	0.13 (0.00, 6.52)		43.4 (4.4, 424.7)	40.6 (4.1, 206.3)	29.9
Abatacept	n = 122 [24]	0.22 (0.10, 0.49)		22.3 (15.5, 39.0)	34.3 (1.2, 59.2)	n = 122 [24]	0.14 (0.01, 2.22)		0.7 (3.0, 37.6)	2.1 (0.2, 11.3)	36.7
Anakinra	n = 50 [26]	0.29 (0.08, 1.09)		27.4 (9.4, 58.7)	29.2 (1.2, 60.8)	–	–		0.4 (0.0, 6.2)	2.4 (0.3, 17.3)	–
Tocilizumab	n = 163 [35]	0.37 (0.19, 0.72)		32.5 (19.9, 48.4)	24.1 (0.5, 27.5)	n = 206 [25, 35]	1.03 (0.25, 4.19)		–	–	–
Systemic-onset JIA											
ACRpedi30 in parallel RCT											
Anakinra	n = 24 [27]	22.00 (2.05, 236.05)	21.7 (12.0, 36.0)	85.9 (36.2, 98.5)	64.2 (1.4, 72.2)	–	–	SAEs in parallel RCT ^b 3.6 (1.7, 6.3)			–
Tocilizumab	n = 112 [29]	30.22 (10.25, 89.11)		89.3 (74.0, 96.1)	67.6 (0.8, 38.6)	n = 112 [29]	4.64 (0.56, 38.36)		16.7 (2.0, 138.1)	13.1 (1.2, 62.0)	54.5
Canakinumab	n = 84 [31]	40.47 (11.18, 146.45)		91.8 (75.6, 97.6)	70.1 (0.7, 37.4)	n = 84 [31]	0.95 (0.13, 7.01)		3.4 (0.5, 25.2)	0.2 (0.0, 1.4)	70.3
Rilonacept	n = 95 [33, 34]	3.30 (1.23, 8.87)		47.8 (25.4, 71.7)	26.1 (0.8, 41.1)	n = 95 [33, 34]	1.90 (0.24, 15.19)		6.8 (0.9, 54.7)	3.2 (0.3, 15.9)	22.8
Relapses in withdrawal RCT											
Tocilizumab	n = 43 [25]	0.05 (0.01, 0.24)	67.8 (33.2, 89.9)	9.5 (2.1, 33.6)	58.3 (6.2, 310.5)	n = 206 [25, 35]	1.03 (0.25, 4.19)	SAEs in withdrawal RCT ^c 2.8 (0.07, 6.1)			58.2
Canakinumab	n = 100 [31]	0.26 (0.11, 0.62)		35.4 (18.8, 56.6)	32.4 (0.8, 39.8)	n = 100 [31]	1.00 (0.30, 3.32)		2.8 (0.7, 11.3)	0.1 (0.0, 0.7)	32.3
									2.8 (0.8, 9.0)	0.1 (0.0, 1.0)	

Withdrawal design estimated the rate of relapse whereas parallel trials estimated the rate of response. ^aSignificant heterogeneity in systemic-onset JIA category from withdrawal RCTs in preliminary efficacy outcomes. ^bAnakinra with simultaneous zero event in both arms. ^cNet benefit for tocilizumab using results of preliminary safety analysis from non-systemic and systemic onset JIA categories. OR: odds ratio; BA: biological agent; ACRpedi30: ACR paediatric score 30%; RCT: randomized controlled trial; SAE: serious adverse event.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Net benefit of biological agents for JIA is favourable, although variable.
- Benefit related to efficacy of biological agents is higher in systemic onset JIA [compared to non-systemic JIA categories].
- Safety of biological agents is higher in withdrawal trials than in parallel trials

Limitations: a risk of selective reporting was present in 19% of trials. Finally, the lack of scoring of SAEs, the short-term follow-up and the relative restricted size of participants may negatively impact the results of the pooled estimates of effect size of BAs.

BAs treatment could not be compared because of high risk of bias related to indirect comparisons.

Kommentare zum Systematic Review:

- Differenzierung nach JIA Subtyp (systemisch vs. nicht-systemisch) nur bei Efficacy Analysen, nicht bei safety Analysen
- Keine Unterscheidung von Subtypen innerhalb der nicht-systemischen JIA
- Keine Vergleiche der BAs untereinander möglich
- Hoher Anteil der Primärstudien (>50%) mit “unclear” oder “high risk of bias”

Kastrati K et al., 2022 [5].

A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases

Fragestellung

This systematic literature review (SLR) was conducted to inform a consensus task force charged with developing an update of the original recommendations on pharmacological interventions with biological DMARDs targeting IL-6 pathway to account for the latest

developments in indications, efficacy, safety as well as biomarker assessment, patient adherence and health economic aspects.

Methodik

Population:

- immune-mediated inflammatory diseases

Intervention:

- IL6-Inhibitoren (biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs))

Komparator:

- K.A.

Endpunkte:

- K.A.

Recherche/Suchzeitraum:

- Januar 2021, MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB, Newcastle-Ottawa Scale für NRS

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nur sJIA und pcJIA: 2 RCTs (N=275)

Charakteristika der Population/Studien:

- sJIA: mittleres Alter 10 J., Krankheitsdauer 5 J., ca. 90% Steroide zu Baseline, inadäquate Response bei NSAIDs
- pcJIA: mittleres Alter 11 J., Krankheitsdauer 4,2 J., 46% Steroide zu Baseline, inadäquate Response auf Methotrexat

Qualität der Studien:

- 1 mal unklares, einmal niedriges RoB

Studienergebnisse:

- sJIA:
 - JIA ACR30 response plus absence of fever at week 12 (1 RCT, N=112)
 - Tocilizumab vs. Placebo 85% vs. 24%
 - JIA ACR90 nach 12 Wochen
 - 37,3 vs. 5,4%
- pcJIA:
 - JIA ACR30 flare nach 40 Wochen (1 RCT, N=163)
 - Tocilizumab vs. Placebo 48,1% vs. 25,6%
 - JIA ACR90 nach 40 Wochen
 - 45,1 vs. 23,5%

Anmerkung/Fazit der Autoren

Efficacy has been confirmed across various inflammatory diseases, especially in rheumatic diseases such as RA, JIA, AoSD, GCA, TAK and SSc-LD.

Kommentare zum Review

Hier nur Ergebnisse für sJIA und pcJIA dargestellt

3.3 Leitlinien

Onel K. et al., 2022 [6].

American College of Rheumatology/Arthritis Foundation

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

Zielsetzung/Fragestellung

To provide updated guidelines for pharmacologic management of juvenile idiopathic arthritis (JIA), focusing on treatment of oligoarthritis, temporomandibular joint (TMJ) arthritis, and systemic JIA with and without macrophage activation syndrome.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2019 und Update im Juli 2020

LoE/GoR

- COCHRANE RoB
- GRADE methodology
- Interpretation of Recommendations:

Consensus required $\geq 70\%$ agreement on both direction (for or against) and strength (strong or conditional) of each recommendation, as per ACR practice.

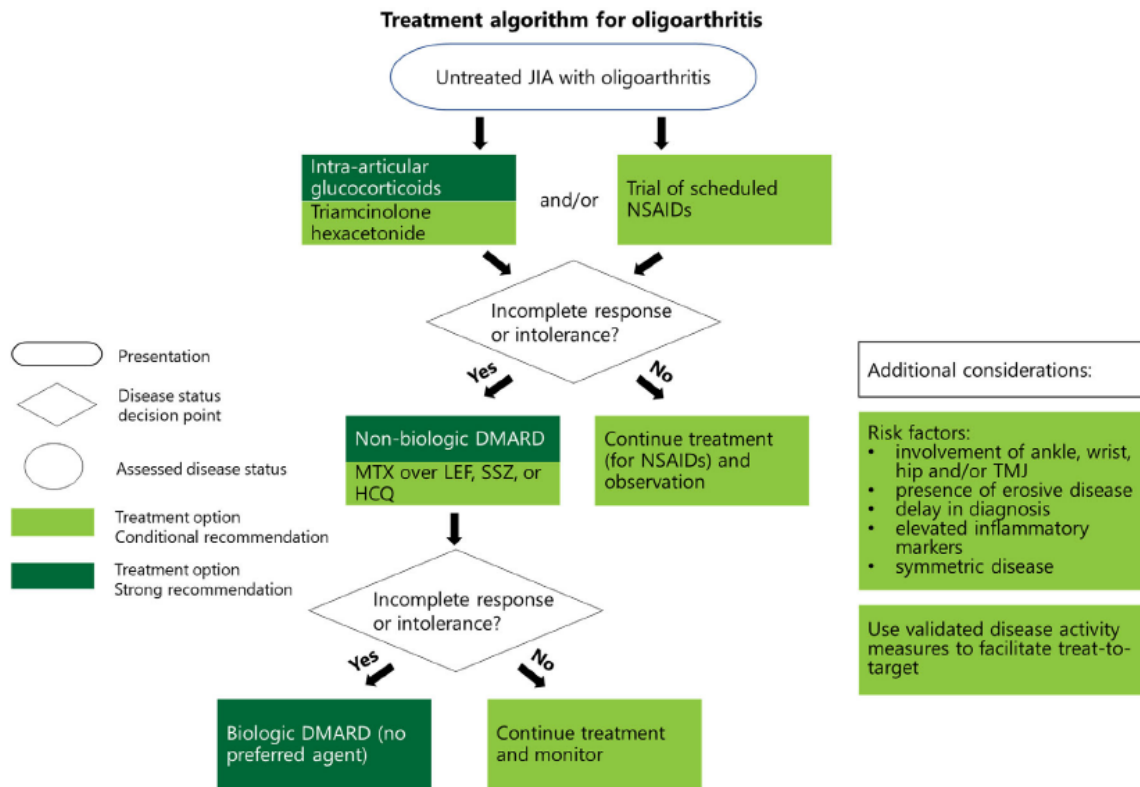
- **Strong:** the panel is very confident that the benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa)
- **Conditional:** denotes uncertainty regarding the balance of benefits and harms, such as when the evidence quality is low or very low, or when the decision is sensitive to individual patient preferences, or when costs are expected to impact the decision. Thus, conditional recommendations refer to decisions in which incorporation of patient preferences is a particularly essential element of decision-making.

Recommendations

Aside from poor prognostic features specified within the recommendations themselves (e.g., specific joints for oligoarthritis, macrophage activation syndrome [MAS]), coexisting extraarticular conditions that would influence disease management, such as uveitis, **psoriasis**, or inflammatory bowel disease, are **not addressed within these guidelines**.

Active oligoarthritis (Figure 1 and Table 3)

Oligoarthritis refers to JIA presenting with involvement of ≤ 4 joints without systemic manifestations. It may include patients with different categories of JIA (10) but who share in common limited numbers of joints involved; guidance for patients with active uveitis, sacroiliitis, or enthesitis can be found in the 2019 guidelines (3,4). TMJ arthritis is discussed separately.



DMARD = disease-modifying antirheumatic drug, HCQ = hydroxychloroquine, JIA = juvenile idiopathic arthritis, LEF = leflunomide, MTX = methotrexate, NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs, SSZ = sulfasalazine, TMJ = temporomandibular joint

Figure 1. Treatment algorithm for oligoarthritis.

Table 3. Oligoarticular JIA*

Recommendation	Certainty of evidence	PICO evidence report(s) basis	Page no(s). of evidence tables†
A trial of scheduled NSAIDs is conditionally recommended as part of initial therapy.	Very low	PICO 1. In children with oligoarticular JIA, should a trial of scheduled NSAIDs be recommended?	6–9
IAGCs are strongly recommended as part of initial therapy.	Very low	PICO 2. In children with oligoarticular JIA, should adding IAGCs to initial therapy be recommended?	10–19
Triamcinolone hexacetonide is strongly recommended as the preferred agent.	Low	PICO 4. In children with oligoarticular JIA, should a specific steroid type be recommended for intraarticular injection?	21–27
Oral glucocorticoids are conditionally recommended <i>against</i> as part of initial therapy.	Very low	PICO 3. In children with oligoarticular JIA, should adding oral steroids to initial therapy be recommended?	19–20
Conventional synthetic DMARDs are strongly recommended if there is inadequate response to scheduled NSAIDs and/or IAGCs. MTX is conditionally recommended as a preferred agent over LEF, SSZ, and HCQ (in that order).	Low (MTX); Very low (LEF, SSZ, HCQ)	PICO 5. In children with oligoarticular JIA, should DMARD therapies be recommended, and should there be any preferred order of treatment: MTX (subcutaneous or oral), LEF, SSZ, and/or HCQ?	28–41
Biologic DMARDs are strongly recommended if there is inadequate response to or intolerance of NSAIDs and/or IAGCs and at least 1 conventional synthetic DMARD.	Very low	PICO 6. In children with oligoarticular JIA, should biologic therapies be recommended, and should there be any preferred order of treatment: TNFi treatment, biologic treatments with other mechanisms of action?	42–47
There is no preferred biologic DMARD.			
Consideration of risk factors for poor outcome (e.g., involvement of ankle, wrist, hip, sacroiliac joint, and/or TMJ), presence of erosive disease or enthesitis, delay in diagnosis, elevated levels of inflammation markers, symmetric disease) is conditionally recommended to guide treatment decisions.	Very low	PICO 9. In children with oligoarticular JIA, should poor prognostic features alter the treatment paradigm? PICO 19. In children with JIA with active TMJ arthritis, should poor prognostic features alter the treatment paradigm?	51–52 60
Use of validated disease activity measures is conditionally recommended to guide treatment decisions, especially to facilitate treatment-to-target approaches.	Very low	PICO 10. In children with oligoarticular JIA, should disease activity measures alter the treatment paradigm?	52

* JIA = juvenile idiopathic arthritis; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; IAGCs = intraarticular glucocorticoids; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; MTX = methotrexate; LEF = leflunomide; SSZ = sulfasalazine; HCQ = hydroxychloroquine; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; TMJ = temporomandibular joint.

† In Supplementary Appendix 3, on the *Arthritis & Rheumatology* website at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42037/abstract>.

Hintergrund:

Biologic DMARDs (bDMARDs)

Biologic DMARDs are strongly recommended if there is inadequate response to or intolerance of NSAIDs and/or IAGCs and at least 1 csDMARD for active oligoarthritis. **There is no preferred bDMARD.** Biologic DMARDs are preferred over combining csDMARDs or switching to a different csDMARD, due to a greater likelihood that bDMARDs will yield rapid and sustained improvement in JIA (29,30). While combination csDMARDs have been used for the treatment of rheumatoid arthritis in adults, in children the combination appears to be less effective and less tolerable (31). For these reasons, this recommendation is strong. Although tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) are the most commonly used bDMARDs in children (32–34), other bDMARDs of proven efficacy in the treatment of JIA may be used. In the absence of head-to-head trials in children with oligoarthritis (35), bDMARD selection may be driven by specific provider and

patient/caregiver preferences and circumstances, with the exception of interleukin-1 (IL-1) inhibitors, which are preferentially used for the treatment of systemic JIA (29,36–38).

Referenzen:

29. Alexeeva E, Dvoryakovskaya T, Denisova R, Sleptsova T, Isaeva K, Chomahidze A, et al. Comparative analysis of the etanercept efficacy in children with juvenile idiopathic arthritis under the age of 4 years and children of older age groups using the propensity score matching method. *Mod Rheumatol* 2019;29:848–55.
30. Anink J, Otten MH, Prince FH, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, Swart JF, et al. Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:712–7.
31. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, Kroger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised openlabel clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1605–12.
32. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763–9.
33. Mannion ML, Xie F, Horton DB, Ringold S, Correll CK, Dennos A, et al. Biologic switching among non-systemic juvenile idiopathic arthritis patients: a cohort study in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *J Rheumatol* 2020;48:1322–9.
34. Armaroli G, Klein A, Ganser G, Ruehlmann MJ, Dressler F, Hospach A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. *Arthritis Res Ther* 2020;22:258.
35. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther* 2016;18:272.
36. Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of disease-modifying antirheumatic drug start in juvenile idiopathic arthritis and the likelihood of a drug-free remission in young adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:471–81.
37. Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, Southwood TR, Hyrich KL. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:840–7.
38. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009;28:129–37.

Ringold S et al., 2019 [7].

American College of Rheumatology/Arthritis Foundation

2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis

Zielsetzung/Fragestellung

To develop treatment recommendations for children with juvenile idiopathic arthritis manifesting as non- systemic polyarthritis, sacroiliitis, or enthesitis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Oktober 2017.

LoE/GoR

- COCHRANE RoB
- GRADE methodology
- Interpretation of Recommendations
 - A *strong* recommendation means that the Voting Panel was confident that the desirable effects of following the recommendation outweigh the undesirable effects (or vice versa), so the course of action would apply to all or almost all patients, and only a small proportion would not want to follow the recommendation. In some cases, strong recommendations were made even in the absence of moderate- or high-quality evidence based on Voting Panel experience and data from adult studies.
 - A *conditional* recommendation means that the Voting Panel believed that the desirable effects of following the recommendation probably outweigh the undesirable effects, so the course of action would apply to the majority of the patients, but some may not want to follow the recommendation. Because of this, conditional recommendations are particularly preference-sensitive and warrant a shared decision-making approach. Conditional recommendations were generally based on low- to very-low-quality evidence. Most recommendations in this guideline are conditional.

Sonstige methodische Hinweise

Recherche veraltet, daher nur Empfehlungen zur Enthesitis extrahiert

Recommendations

Subsequent therapy based upon disease activity

Disease activity (moderate/high and low) as defined by the clinical Juvenile Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) is provided as a general parameter and should be interpreted within the clinical context:

Moderate/high disease activity: Clinical JADAS-10 >2.5

Low disease activity: Clinical JADAS-10 ≤2.5 and ≥1 active joint

Table 6. Recommendations for the initial and subsequent treatment of children and adolescents with JIA and enthesitis*

Recommendation	Level of evidence
In children and adolescents with active enthesitis, NSAID treatment is strongly recommended over no treatment with an NSAID (PICO D.1).	Very low
In children and adolescents with active enthesitis despite treatment with NSAIDs:	
• Using a TNFi is conditionally recommended over methotrexate or sulfasalazine (PICO D.2, D.3).	Low
• Bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoids (<3 months) during initiation or escalation of therapy is conditionally recommended (PICO D.4).† Bridging therapy may be of most utility in the setting of high disease activity, limited mobility, and/or significant symptoms.	Very low
Physical therapy	
• In children and adolescents with enthesitis who have or are at risk for functional limitations, using physical therapy is conditionally recommended (PICO D.5).	Very low

* TNFi = tumor necrosis factor inhibitor (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) (see Table 3 for other definitions).

† A bridging course of oral glucocorticoids was defined a short course (<3 months) of oral glucocorticoids intended to control disease activity quickly during the initiation or escalation of therapy.

Hintergrund:

Recommendations for the treatment of JIA and enthesitis (Table 6)

PICO D.2, D.3. In children and adolescents with JIA and active enthesitis despite treatment with NSAIDs, using a TNFi is conditionally recommended over methotrexate or sulfasalazine. This recommendation is conditional based on the low quality of supporting evidence. While TNFi is preferred, the Voting Panel discussed that a trial of methotrexate or sulfasalazine may be warranted for patients with contraindications to TNFi, patients with mild enthesitis, and patients with concomitant active peripheral polyarthritis (80,90–95,100).

Referenzen:

- Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, et al. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1407–15.
- Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, et al. 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. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1114–22.
- Horneff G, Fitter S, Foeldvari I, Minden K, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribacev N, et al. Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R230
- Weiss PF, Xiao R, Brandon TG, Pagnini I, Wright TB, Beukelman T, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor agents and disease-modifying antirheumatic therapy in children with enthesitis-related arthritis: the first year after diagnosis. *J Rheumatol* 2018;45:107–14.
- Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1503–12.
- Windschall D, Muller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:61–9.
- Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Horneff G, Burgos-Vargas R, Nikishina I, et al. Two-year efficacy and safety of etanercept in pediatric patients with extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2016;43:816–24.
- Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies [letter]. *Ann Rheum Dis* 2002;61:941–2.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, 2019 [4].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), AWMF-Register-Nr.: 013-094

Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen; S2k-Leitlinie, Langfassung

Update 2021

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel der Leitlinie ist es, Klinik- und Praxisärzt*innen eine akzeptierte Entscheidungshilfe für die Vorgehensweise der Therapie bei juveniler Psoriasis zur Verfügung zu stellen. Insbesondere hat die Leitlinie zum Ziel, verbesserte Therapieergebnisse bis möglichst zur Erscheinungsfreiheit bzw. bestmögliche Reduktion der Psoriasisläsionen in Kombination mit einer Erhöhung der Lebensqualität und Verminderung der Inzidenz unerwünschter Wirkungen zu erreichen. Darüber hinaus soll eine Erhöhung der Kenntnisse sowie Sicherstellung der Umsetzung in Hinblick auf Besonderheiten zu Sicherheit und Monitoring im Kindes und Jugendalter geboten werden.

Im Rahmen der vorliegenden S2k-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen handelt es sich um konsentrierte Behandlungsempfehlungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Da andere Leitlinien keine Empfehlungen für die Psoriasis-Arthritis beinhalten und aufgrund der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

LoE/GoR

Konsensuspflichtige Passagen

Die Leitliniengruppe hat besonders relevante Abschnitte als konsensuspflichtige Passagen definiert und diese im Rahmen der Konsensuskonferenz verabschiedet. Diese Abschnitte sind grafisch durch graue, umrahmte Felder markiert.

Zur Vereinheitlichung und Standardisierung der Empfehlungen wurden folgende Standardformulierungen verwendet:

↑↑	wird empfohlen	starke Empfehlung für eine Maßnahme
↑	kann empfohlen werden	Empfehlung für eine Maßnahme
→	kann erwogen werden	offene Empfehlung
↓	kann nicht empfohlen werden	Empfehlung gegen eine Maßnahme

Sonstige methodische Hinweise

Leitlinie gültig bis 1/2024

Empfehlungen

2018	Empfehlung	Konsens
Zur symptomatischen Therapie bei Arthralgien, d.h. ohne klinisch objektiven Nachweis einer Gelenkschwellung oder Daktylitis, wird eine Therapie mittels Paracetamol/Ibuprofen/Naproxen empfohlen .	↑↑	100 %
2018	Empfehlung	Konsens
Bei einer klinisch vorliegenden Arthritis/Daktylitis oder einem objektiven Nachweis dieser in Ultraschall, konventionellem Röntgen oder MRT wird bei mittelschwerer oder schwerer Erkrankung eine Systemtherapie empfohlen .	↑↑	100 %
2018	Empfehlung	Konsens
Zur Behandlung eines oligoartikulären Verlaufs wird in leichteren Fällen eine Therapie mit einem NSAR (Ibuprofen, Naproxen) empfohlen .	↑↑	100 %
Eine Monotherapie mit NSAR bei aktiver Arthritis mit Schmerz und Bewegungseinschränkung über > 4 Wochen wird nicht empfohlen .	↓	100 %
Intraartikuläre Glukokortikoidinjektionen in besonders entzündete Gelenke werden auch als alleinige Therapie empfohlen .	↑↑	100 %
2018	Empfehlung	Konsens
Bei Polyarthritis und mittelschwerer und schwerer Erkrankung wird eine immunsuppressive Therapie empfohlen .	↑↑	100 %

Hintergrund

Alleinig Etanercept ist für die Anwendung bei der juvenile Psoriasisarthritis ab einem Alter von 12 Jahren gezielt zugelassen. Adalimumab ist zur Behandlung der Arthritis für polyartikuläre Verläufe ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen. Zugelassene Medikamente für Erwachsene aus der Gruppe der Anti-IL-17-Antikörper (Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab), Anti IL-12/23-Antikörper (Ustekinumab, Guselkumab), Apremilast und/oder andere Biologika und Small Molecular Antagonists (SMA) sind bislang im Kindesalter noch nicht zugelassene Alternativen. Zumindest zu Secukinumab laufen derzeit Studien zur juvenilen Psoriasisarthritis. Doppelblind placebokontrollierte Studien speziell für die jPsA stehen nicht zur Verfügung. Lediglich für Etanercept erfolgte eine offene Zulassungstudie gezielt an jPsA-Patienten.

Referenzen aus Leitlinien

Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the rheumatic diseases* 2016; 75: 499-510.

Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 2016; 68: 1060-71.

AWMF-S2k-Leitlinie (027-020). Juvenile ideopathische Arthritis. In. 2019.

Beukelman T, Patkar NM, Saag KG et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis care & research* 2011; 63: 465-82.

Ringold S, Weiss PF, Colbert RA et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis care & research* 2014; 66: 1063-72.

Cellucci T, Guzman J, Petty RE et al. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: A Position Statement from the Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association. *The Journal of rheumatology* 2016; 43: 1773-6.

Tse SM, Burgos-Vargas R, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis treatment recommendations. *The American journal of the medical sciences* 2012; 343: 367-70.

Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T et al. 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* 2014; 73: 1114-22.

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) und Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), 2020 [3].

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) und Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“, AWMF-Register Nr. 027/020

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie soll entsprechend der Definition von Leitlinien zur Entscheidungsfindung für Arzt und Patient bei therapeutischen Maßnahmen dienen

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Januar 2018, Medline

LoE/GoR

Klassifikation der Konsensusstärke

Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Beschreibung	Syntax
Starke Empfehlung	Soll / soll nicht
Empfehlung	Sollte / sollte nicht
Empfehlung offen	Kann erwogen / verzichtet werden

Sonstige methodische Hinweise

Leitlinie gültig bis 11/2023

Empfehlungen

Empfehlung 1:

NSAR sollten bei allen Subtypen der JIA zur Symptomverbesserung einer aktiven Arthritis als initiale oder begleitende Therapie eingesetzt werden.

Konsensusstärke: 83 %

Empfehlung 2:

Eine intraartikuläre Injektion von kristalloidem Glukokortikoid (Triamcinolonhexacetonid) sollte zur Therapie der aktiven Arthritis bei JIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 3:

Glukokortikoide in systemischer Applikation sollten bei hoher Krankheitsaktivität für nicht-systemische und systemische Verlaufsformen der JIA eingesetzt werden.

Ein langfristiger Einsatz soll wegen unerwünschter Wirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen nicht erfolgen.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 4:

Methotrexat (MTX) soll bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, hohem oder wiederholtem Steroidbedarf oder polyartikulärer JIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96%

MTX kann auch bei sJIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96 %

MTX sollte nicht zur Behandlung der isolierten axialen EAA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 80 %

Empfehlung 5:

Sulfasalazin kann bei der peripheren Arthritis der Enthesitis-assoziierten Arthritis eingesetzt werden.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 6:

Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z.B. MTX) sollte bei der nicht-systemischen JIA und kann bei der systemischen JIA TNF-alpha Inhibition eingesetzt werden.

Die Wahl des TNF-Blockers sollte das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigen.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 7:

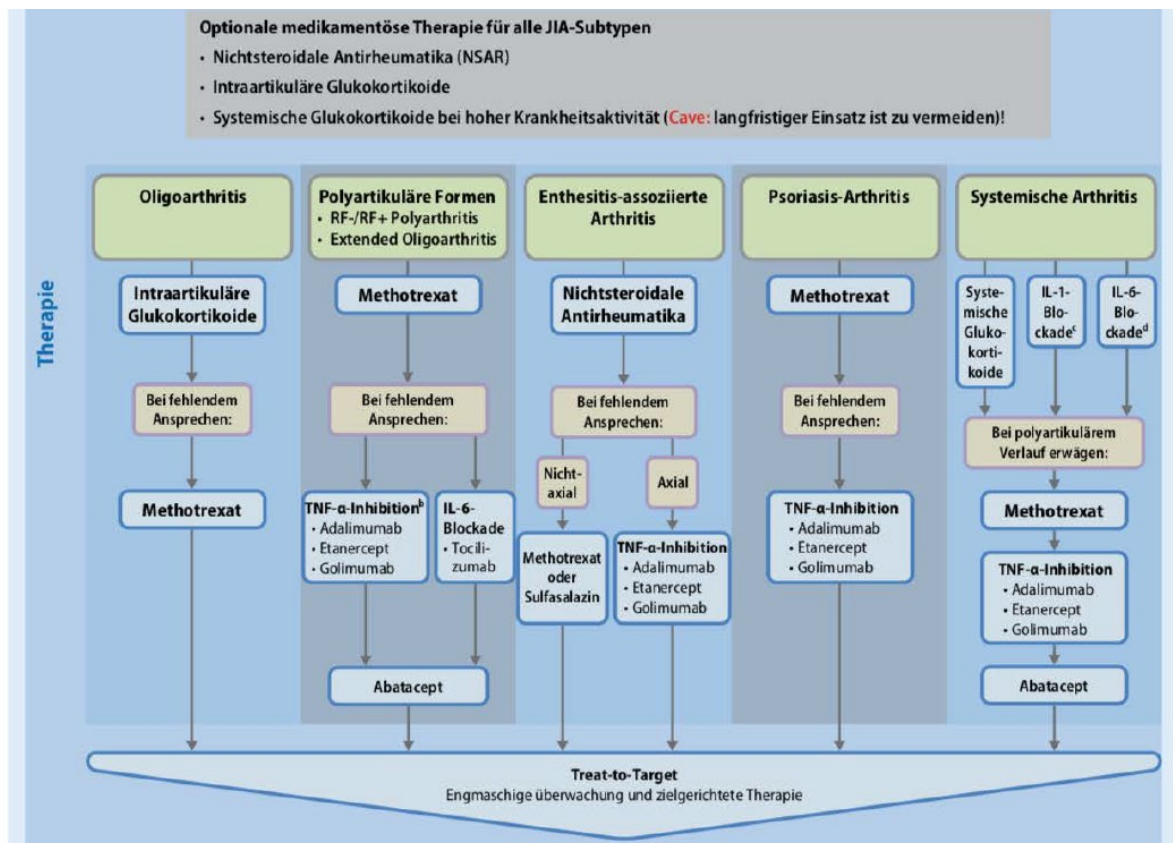
Abatacept kann bei Patienten mit polyartikulärer JIA bei Versagen eines DMARDs eingesetzt werden.

Konsensstärke: 87 %

Empfehlung 8:

Tocilizumab sollte bei MTX-refraktärer polyartikulär verlaufender JIA entweder in Kombinationstherapie mit MTX oder als Monotherapie eingesetzt werden. Dies kann entweder alternativ zu einem TNF-Blocker oder nach unzureichendem Ansprechen auf einen TNF-Blocker erfolgen.

Konsensstärke: 82 %



Referenzen

- Cespedes-Cruz A, Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 309-314
- Laxer RM, Silverman ED, St-Cyr C, et al. A six-month open safety assessment of a naproxen suspension formulation in the therapy of juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1988; 10: 381-387.
- Leak AM, Richter MR, Clemens LE, et al. A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 157-160.
- Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, et al. 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 24-27.

- Adebajo, A. O. and M. A. Hall. The use of intravenous pulsed methylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37(11): 1240-1242.
- Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1254-1259.
- Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1288-1291.
- van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum* 1998; 41: 808-816.
- van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1518-1524.
- Halle F. and Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9(3): 297-302.
- Giannini EH., Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. N Engl J Med* 1992 Apr 16; 326(16): 1043-9.
- Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug; 43(8): 1849-57.
- Niehues T, Horneff G, Michels H, et al. [Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic disorders. Consensus statement of the Working Group for Children and Adolescents with Rheumatic Diseases in Germany (AGKJR) and the Working Group Pediatric Rheumatology Austria]. *Z Rheumatol* 2004; 63: 147-158.
- Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1655-1666.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000; 342: 763-769.
- Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1496-1504.
- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2396-2406.
- Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1110-1117.
- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372: 383-391.
- Földvari I, Szer IS, Zemel LS, et al. A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009 Jan; 36(1):174-81.
- Sobel RE, Lovell DJ, Brunner H, et al. Safety of celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in juvenile idiopathic arthritis: results of the Phase 4 registry. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014 Jul 16;12:29.
- Lovell DJ, Dare JA, Francis-Sedlak M, et al. A 6-month, multicenter, open-label study of fixed dose naproxen/esomeprazole in adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Jun 26;16(1):41
- Steans A, Manners PJ, Robinson IG. A multicentre, long-term evaluation of the safety and efficacy of ibuprofen syrup in children with juvenile chronic arthritis. *Br J Clin Pract* 1990 May; 44(5) :172-175.
- Ansell BM, Hall MA, Loftus JK, et al. A multicentre pilot study of sulphasalazine in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9(2): 201-203.
- Wanders A, Heijde D, Ladewé R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
- Kroon F, Landewé R, Dougados M, et al. Continuous NSAID reverses the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1623-1629.
- Eccleston C, Cooper TE, Fisher E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD012537.
- Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 749-756.
- Weiss JE, Haines KA, et al. A randomized study of local anesthesia for pain control during intra-articular corticosteroid injection in children with arthritis. *Pediatr. Rheumatol Online J* 2015 Aug 27; 13: 36.

- Peters SE, Laxer RM, Connolly BL, et al. Ultrasound-guided steroid tendon sheath injections in juvenile idiopathic arthritis: a 10-year single-center retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Apr 11;15(1):22.
- Beukelman T, Ringold S, Davis TE. Disease-modifying anti-rheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA-registry. *J Rheumatol.* 2012;39: 1867–1874.
- Gao JS, Wu H, Tian J. [Treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis with combination of leflunomide and methotrexate]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003; 41: 435- 438.
- Ruperto N, Murray KJ, Gerlon V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2191-2201.
- Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009 Nov-Dec;27(6):1017-25.
- Hunt PG, Rose CD, McIlvain-Simpson G et al. 1997. The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J Rheumatol* 1997;24:2230-2232.
- Ravelli A, Migliavacca D, Viola S et al. Efficacy of folinic acid supplementation in patients with juvenile rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:625-627.
- Modesto C, Castro L. Folinic acid supplementation in patients with juvenile rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol* 1996; 23:403-404.
- Giannini, EH, Cassidy JT, Brewer EJ, et al. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993 Aug; 23(1): 34-46.
- Klein A, Kaul I, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 2349-2356.
- Weiss PF, Xiao R, Brandon TG, et al. Comparative effectiveness of tumor necrosis factor agents and disease-modifying anti rheumatic therapy in children with enthesitis-related arthritis: the first year after diagnosis. *J Rheumatol.* 2018 Jan; 45(1): 107-114.
- Chen J, Veras MM, Liu C, et al. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28; (2): CD004524.
- Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, et al. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2002 Oct;61(10):941-2.
- Braun J, Zochling J, Baraliakos X, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1147-53.
- Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006 Apr;65(4):442-52.
- Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012 Mar;71(3):319-26.
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):978-991.
- Ozdogan H, Turunç M, Deringol B, et al. Sulphasalazine in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: a preliminary open trial. *J Rheumatol.* 1986 Feb; 13(1): 124-125.
- Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1987-1994.
- Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 635-641.
- Becker I, Horneff G. 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 Res (Hoboken)* 2017; 69(4): 552-560.
- Swart J, Giancane G, Horneff G et al. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Research & Therapy* 2018; 20:285.
- Horneff G, Hospach T, Dannecker G, et al. [Updated statement by the German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR) on the FDA's report regarding malignancies in anti-TNF-treated patients from Aug. 4, 2009.]. *Z Rheumatol* 2010; 69: 561-567.
- Hospach T, Haas JP, Huppertz HI, et al. [Comment of the Society of Pediatric and Adolescent Rheumatology on the US Food and Drug Administration (FDA) announcement regarding cases of malignancy in anti-TNF-treated patients]. *Z Rheumatol* 2009; 68: 162-164.

Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, et al. Safety Assessment of Biological Therapeutics Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1263-1271.

Horneff G, Klein A, Oommen PT, et al. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 1113-1120.

Zuber Z, Rutkowska-Sak L, Postepski J, et al., Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the polish registry. *MedSci Monit* 2011; 17(12): SR35-42.

Otten MH, Prince FH ten CR, et al. Tumour necrosis factor (TNF)-blocking agents in juvenile psoriatic arthritis; are they effective. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(2): 337-40.

Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2794-2804.

Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 519-525.

Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638-1644.

Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 855-61.

Otten MH, Aninik J, Prince FH, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1379-1386.

Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, et al. Two-year efficacy and safety of etanercept in pediatric patients with extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis or psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2016; 43: 816-24.

Windschall D, Müller T, Becker I, et al. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years. *Rheumatol Int.* 2015 Apr;35(4):613-8.

Kingsbury DJ, Bader-Meunier B, Patel G, et al., Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 yrs. *Clin Rheumatol* 2014;33:1433-41.

Minden K, Niewerth M, Zink A, et al. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1407-15.

Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. 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 Rheumatol* 2015; 67: 2240-9.

Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. 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. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1114-1122.

Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011 Sep; 70(9): 1605-1612.

Southwood TR, Forster HE, Davidson JE et al. Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatology* 2011; 50: 189-195.

Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol*. 2009 May; 36(5): 1078-1082.

Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 1008-1011.

Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3248-3252.

Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013 Oct; 65(10): 2645-5.

Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Oct;67(10):2759-70.

Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):86-94.

De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2385-2395.

Inaba Y, Ozawa R, Imagawa T, et al. Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2011;70: 1693-5.

Aoki C, Inaba Y, Choe H, et al. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014; 41(6): 171-1177.

De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(3): 840-848.

Renton W., 2023 [1].

Australia & New Zealand Musculoskeletal Clinical Trials Network

An Australian living guideline for the management of juvenile idiopathic arthritis; version 01.0

Zielsetzung/Fragestellung

An Australian Living Guideline for the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis seeks to present the best available, current scientific evidence to assist decision making in the management of JIA. The guideline offers recommended courses of action subject to clinical judgement and patient preferences.

Methodik

Guideline development has been in accordance with the Standards prescribed by the National Health and Medical Research Council (NHMRC) under the direction of an interdisciplinary expert advisory panel. Full details of the NHMRC Standards are available at: <https://www.nhmrc.gov.au/guidelinesforguidelines/standards>

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: monatlich.

Recherche/Suchzeitraum:

- März 2021, Ovid MEDLINE, Ovid Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), eigenes RCT-Register

LoE

- GRADE

GoR

- GRADE EtD Framework

Sonstige methodische Hinweise

- keine

EmpfehlungenManagement of JIA with DMARDs:

Conditional recommendation for: In children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis requiring a systemic disease modifying anti-rheumatic drug, consider using methotrexate as initial therapy at a dose of 15mg/m² once a week (maximum dose of 25mg per week).

Rationale

While the certainty of evidence was generally low, the panel agreed that the included randomised controlled trial evidence generally demonstrated some efficacy for methotrexate in the treatment

of juvenile idiopathic arthritis (JIA). The panel additionally considered other data from a comparative trial comparing two different doses of methotrexate and observational data that support the use of methotrexate. Internationally, methotrexate is generally regarded as a suitable initial treatment for many patients with JIA [53][54][55]. Use of methotrexate has been observed to drastically improve outcomes of JIA over recent decades [52].

From a practical perspective, the panel did not identify any major barriers such as cost, availability or acceptability to using methotrexate.

Methotrexate related side-effects such as nausea were discussed and noted to be significant for many patients. However, the panel agreed that methotrexate should still be considered as initial therapy in the context of a treat-to-target approach to care where alternative treatments are available in the event of methotrexate intolerance.

The panel also considered that in most cases methotrexate is favoured over leflunomide as the initial choice of DMARD. This was based on the findings of a head-to-head RCT which demonstrated superior efficacy of methotrexate versus leflunomide (as measured by pedACR30 and pedACR70) and a comparable safety profile [40].

References

38. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. : Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. The New England journal of medicine 1992;326(16):1043-9
39. Ravelli A, Davi S, Bracciolini G, Pistorio A, Consolaro A, van Dijkhuizen EHP, et al. : Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. Lancet (London, England) 2017;389(10072):909-916
40. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. : Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. The New England journal of medicine 2005;352(16):1655-66
41. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. : Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis and rheumatism 2000;43(8):1849-57
42. Bharadwaj A, Aggarwal A, Misra R : Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis: Randomized, Placebo Controlled Trial. J Indian Rheumatol Assoc 2003;11 30-34

Management of JIA with Glucocorticoids:

Conditional recommendation for: In children and young people starting a DMARD for non-systemic JIA, we conditionally recommend the short-term use of glucocorticoids for those who are likely to benefit most, including those with prominent pain or extensive inflammatory disease. A clear plan for tapering and discontinuation should be established when using glucocorticoids.

Rationale

For the purposes of this recommendation, the panel reviewed the use of short-term glucocorticoid therapy as a bridging therapy in JIA when used in conjunction with a disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD). Although our search strategy permitted both systemic and intra-articular glucocorticoids in the intervention group, no randomised controlled studies were identified that used intra-articular glucocorticoids as the glucocorticoid intervention in addition to an adjunct DMARD in the intervention group. There is a separate living guideline recommendation that considers the choice of intra-articular glucocorticoid in JIA, with or without DMARD therapy (see 5.2).

Only a single randomised controlled trial was identified that addressed the primary question of the use of a bridging systemic glucocorticoid for active JIA when used in conjunction with a DMARD [65]. While this study did not demonstrate a significant benefit of riding glucocorticoid, the panel exercised caution in drawing any definitive conclusions based on this single study. There were also

several study characteristics that may limit its applicability to usual clinical practice in Australia. This includes the use of dexamethasone rather than prednisolone which is more commonly used in Australian paediatric rheumatology, as well as the dosing regimen of pulse IV dexamethasone every six weeks without any bridging oral glucocorticoids. In addition bridging oral and intra-articular glucocorticoids were allowed in both the intervention and control groups as needed which may have hampered the ability to detect a benefit from the intervention if one had been truly present.

The panel discussed the likely benefits and risks of the use of bridging glucocorticoids in JIA based on the experiences of the consumer advocates and the clinicians on the panel. Although there may be a significant negative impact on a young person's wellbeing with prolonged glucocorticoid use, the immediate effect that glucocorticoids can have in severely active JIA means that patients would often still choose to proceed. There was also general consensus among clinicians from their experience that use of systemic glucocorticoids in severe JIA, when prescribed judiciously for a limited period of time with careful surveillance for adverse effects, is likely to be effective and generally well tolerated.

References

65. Bhardwaj U, Bagri NK, Lodha R, Kabra SK, Velpandian T, Pandey RM : Efficacy of Pulse Dexamethasone in non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: a double-blind randomised controlled trial. Rheumatology (Oxford, England) 2021

Intra-articular glucocorticoids for non-systemic juvenile idiopathic arthritis:

Conditional recommendation for: In children and young people with juvenile idiopathic arthritis receiving intra-articular glucocorticoid injection, we conditionally recommend use of triamcinolone hexacetonide in preference to other intra-articular glucocorticoid preparations.

Rationale

For the purposes of this recommendation, the panel reviewed evidence on intra-articular triamcinolone hexacetonide for active juvenile idiopathic arthritis (JIA). A separate living guideline recommendation has already been produced regarding the use of systemic glucocorticoid therapy in JIA.

Three randomised controlled trials were identified [81][82][83]. The only trial that compared triamcinolone hexacetonide with placebo or no treatment was conducted in patients with arthritis affecting the temporomandibular joint specifically. Two trials compared triamcinolone hexacetonide with alternative glucocorticoid preparations in more commonly affected peripheral joints in JIA. In general, evidence regarding the benefits and harms of intra-articular glucocorticoid therapy in people with JIA is of very low certainty. However, there was low certainty evidence from one trial that although there may be little difference between different glucocorticoid preparations in terms of the initial response to glucocorticoid injection, triamcinolone hexacetonide may reduce the number of joints with recurrence of arthritis compared to triamcinolone acetonide over a twelve month period. The more durable response to triamcinolone hexacetonide compared with other glucocorticoid preparations is consistent with its pharmacokinetic properties (as a low-solubility preparation that may persist longer in the joint).

The panel felt that intra-articular steroids are generally acceptable to families given the rapid symptomatic relief that they may provide. Furthermore, the panel felt that the potential for a more durable response from triamcinolone hexacetonide was an important consideration in recommending it as the first choice intra-articular glucocorticoid in most cases. Despite the logistical complexities involved in the use of triamcinolone hexacetonide, the panel felt that the putative benefits still warrant using it in preference to other alternatives. In healthcare settings where triamcinolone hexacetonide is not available then other intra-articular glucocorticoids such as triamcinolone acetonide or methylprednisolone are reasonable alternatives.

References

81. Olsen-Bergem H, Bjørnland T : A cohort study of patients with juvenile idiopathic arthritis and arthritis of the temporomandibular joint: outcome of arthrocentesis with and without the use of steroids. International journal of oral and maxillofacial surgery 2014;43(8):990-5

82. Balogh Z, Ruzsonyi E : Triamcinolone hexacetonide versus betamethasone. A double-blind comparative study of the long-term effects of intra-articular steroids in patients with juvenile chronic arthritis. Scandinavian journal of rheumatology. Supplement 1987;67 80-2

83. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P : Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. Rheumatology (Oxford, England) 2004;43(10):1288-91

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2023) am 26.07.2023

#	Suchfrage
1	[mh "arthritis, juvenile"]
2	(juvenil* OR child*):ti,ab,kw
3	(arthrit* OR arthropath*):ti,ab,kw OR (oligoarthrit* OR polyarthrit* OR psorias* OR (still* AND disease)):ti
4	#2 AND #3
5	(pediatric* OR paediatric*):ti,ab,kw
6	(rheumatic AND disease*):ti,ab,kw
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7
9	(jia OR pjia OR jpsa):ti,ab,kw
10	#1 OR #8 OR #9
11	#10 with Cochrane Library publication date from July 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 26.07.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	arthritis, juvenile[mh]
2	juvenil*[tiab] OR child*[tiab]
3	(arthrit*[tiab] OR arthropath*[tiab] OR oligoarthrit*[tiab] OR polyarthrit*[tiab] OR psorias*[tiab] OR (still*[tiab] AND disease[tiab]))
4	#2 AND #3
5	pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab]
6	rheumatic[tiab] AND disease*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7
9	jia[tiab] OR pjia[tiab] OR jpsa[tiab]
10	#1 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasyntes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR

#	Suchfrage
	integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence syntheses*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	((#11) AND ("2018/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 26.07.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	arthritis, juvenile[mh]
2	juvenil*[tiab] OR child*[tiab]
3	(arthrit*[tiab] OR arthropath*[tiab] OR oligoarthritis*[tiab] OR polyarthritis*[tiab] OR psorias*[tiab] OR (still*[tiab] AND disease[tiab]))
4	#2 AND #3
5	pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab]
6	rheumatic[tiab] AND disease*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7
9	jia[tiab] OR pjia[tiab] OR jpsa[tiab]
10	#1 OR #8 OR #9

#	Suchfrage
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
12	(#11) AND ("2018/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.07.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Australia & New Zealand Musculoskeletal (ANZMUSC) Clinical Trials Network.** An Australian living guideline for the management of juvenile idiopathic arthritis; version 0.10 [online]. Melbourne (AUS): ANZMUSC; 2023. [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/73c527c7-a139-41eb-b7dc-828c4886130f/published_guideline_7120-0_10.pdf.
 2. **Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A, Larbre JP, Mainbourg S, Duquesne A, et al.** The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(9):2226-2236.
 3. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.** Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis; S2k-Leitlinie, Langfassung, 3. Auflage [online]. AWMF-Registernummer 027-020. Stand: 30.11.2019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf.
 4. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.** Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 013-094. Stand: 01.01.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-094I_S2k_Therapie-der-Psoriasis-bei-Kindern-und-Jugendlichen_2022-04.pdf.
 5. **Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, et al.** A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open* 2022;8(2).
 6. **Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al.** 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 Rheumatol* 2022;74(4):553-569.
 7. **Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al.** 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(6):846-863.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO