

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: juvenile Psoriasis-
Arthritis, ≥ 2 Jahre)

Vom 2. Mai 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren.....	25
1.	Bewertungsgrundlagen	25
2.	Bewertungsentscheidung	25
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2	Nutzenbewertung	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....	33

5.2	Stellungnahme der Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin	49
5.3	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	60
D.	Anlagen	65
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	65
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	77

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 wurde am 2. 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:

- juvenile Psoriasis-Arthritis.

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:

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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:

- juvenile Psoriasis-Arthritis.

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:

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

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

- Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Secukinumab (≥ 6 Jahre) oder Tofacitinib

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 juvenilen Psoriasis-Arthritis (jPsA) neben Baricitinib sowohl Glucocorticoide als auch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs; darunter MTX und Hydroxychloroquin), biologische DMARDs (bDMARDs; hier Etanercept und Secukinumab) und der JAK-Inhibitor Tofacitinib zugelassen. Bei den zugelassenen Anwendungsgebieten der csDMARDs und bDMARDs sind einige Spezifikationen zum zugelassenen Alter zusätzlich zu berücksichtigen.
- 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 sowie für den Wirkstoff Secukinumab vom 05. Januar 2023 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 jPsA lässt sich zunächst feststellen, dass innerhalb der Indikation juvenile idiopathische Arthritis (JIA) verschiedene Erkrankungen unterschieden werden; die jPsA stellt eine dieser Unterformen dar, in der Regel ohne polyartikulären Verlauf.

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 zur juvenilen idiopathischen Arthritis (S2k-Leitlinie der DGKJ und GKJR aus 2020) berücksichtigt zwar in Teilen auch die jPsA, jedoch wird überwiegend auf Evidenz aus der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) referenziert. In der Gesamtschau empfiehlt die Leitlinie zur Therapie der jPsA nach Versagen von (symptomatischen) NSAR und einem ggf. kurzzeitigen Einsatz von Glucocorticoiden den Einsatz von Methotrexat. Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf csDMARDs spricht sich die Leitlinie für den Einsatz von TNF α -Inhibitoren aus. Derzeit ist bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf csDMARDs der Stellenwert von MTX in der Kombination mit einem TNF α -Inhibitor (hier Etanercept) nicht beurteilbar.

Zur Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, bei denen csDMARDs nur unzureichend angesprochen haben, ist der TNF α -Inhibitor Etanercept zugelassen.

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.

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.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welcher die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patientencharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

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.

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:

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, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt 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: Juvenile Psoriasis-Arthritis. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Secukinumab (≥ 6 Jahre) oder Tofacitinib bestimmt.

In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier konnten 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 zugrunde gelegt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation erfolgte auf Basis einer Routinedatenanalyse aus dem Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab² 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.

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 juvenilen Psoriasis-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 Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Secukinumab vom 05. Januar 2023.

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.

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

Behandlungsdauer:

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				
Etanercept ³ oder Tofacitinib oder Secukinumab ⁴				
Etanercept	kontinuierlich, 2 x in 7 Tagen	104,3	1	104,3
	oder kontinuierlich, 1 x in 7 Tagen	oder 52,1	oder 1	oder 52,1
Secukinumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Tofacitinib	kontinuierlich 2 x täglich	730,0	1	365,0
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

³ gemäß Zulassung ab 12 Jahren

⁴ gemäß Zulassung ab 6 Jahren

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 Bevölkerung⁵“ (durchschnittliches Körpergewicht von Zweijährigen mit 14,1 kg und 12-Jährigen mit 47,1 kg) zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich für Zweijährige eine Körperoberfläche von 0,59 m² (Berechnung nach Du Bois 1916). Der „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung⁶“ 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 \geq 2 Jahre) die parenterale Darreichungsform herangezogen, da die Verabreichung von Tabletten bei Kindern im Alter von 2-5 Jahren häufig nicht möglich ist.

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
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Etanercept ³ oder Secukinumab ⁴ oder Tofacitinib					
Etanercept	<u>0,4-0,8 mg/kg KG</u> 18,84 mg –	18,84 mg – 50,00 mg	2 x 10 mg – 1 x 50 mg	104,3 – 52,1	208,6 x 10 mg – 52,1 x 50 mg

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	50,00 mg ⁷				
Secukinumab	75 mg – 150 mg	75 mg – 150 mg	1 x 75 mg – 1 x 150 mg	12,0	12,0 x 75 mg – 12,0 x 150,0 mg
ggf. Methotrexat	<u>10-15 mg/m² KOF</u> 9,0 mg – 27,15 mg	9,0 mg – 27,15 mg	1 x 10 mg – 2 x 10 mg + 1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 10 mg – 104,2 x 10 mg + 52,1 x 7,5 mg
Tofacitinib	3,2 mg – 5 mg	6,4 mg – 10 mg	2 x 3,2 mg (3,2 ml) – 2 x 5 mg	365,0	730 x 3,2 mg (730 x 3,2 ml) – 730 x 5 mg
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

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.

⁷ Die maximale Tagesdosis Etanercept beträgt bei einmaliger wöchentlicher Gabe 50 mg, bei zweimaliger wöchentlicher Gabe 25 mg.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
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 ⁸	30 TAB	33,75 €	2,00 €	1,77 €	29,98 €
Methotrexat 7,5 mg ⁸	12 IFE	153,99 €	2,00 €	11,28 €	140,71 €
Methotrexat 10 mg ⁸	30 TAB	41,63 €	2,00 €	2,40 €	37,23 €
Methotrexat 10 mg ⁸	12 PEN	181,38 €	2,00 €	13,45 €	165,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Etanercept 10 mg	4 TRS	207,07 €	2,00 €	10,84 €	194,23 €
Etanercept 50 mg ⁸	12 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €
Methotrexat 7,5 mg ⁸	30 TAB	33,75 €	2,00 €	1,77 €	29,98 €
Methotrexat 7,5 mg ⁸	12 IFE	153,99 €	2,00 €	11,28 €	140,71 €
Methotrexat 10 mg ⁸	30 TAB	41,63 €	2,00 €	2,40 €	37,23 €
Methotrexat 10 mg ⁸	12 PEN	181,38 €	2,00 €	13,45 €	165,93 €
Secukinumab 75 mg	1 ILO	406,41 €	2,00 €	0,00 €	404,41 €
Secukinumab 150 mg	6 ILO	4 654,03 €	2,00 €	0,00 €	4 652,03 €
Tofacitinib 240 mg	1 LSE	791,11 €	2,00 €	0,00 €	789,11 €
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	2 924,03 €	2,00 €	0,00 €	2 922,03 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; LSE = Lösung zum Einnehmen; PEN = Injektionslösung in einem Fertigen; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Tabaxe: 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 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.

Die für das Screening auf eine HBV-Infektion sowie 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.

⁸ Festbetrag

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 1 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:

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

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 Filmtabletten; 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.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. September 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

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
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Neubestimmung 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: juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 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 in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2024 zu dem Anwendungsgebiet „Enthesitis-assoziierte Arthritis, ≥ 2 Jahre“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Baricitinib

Beschluss vom: 2. Mai 2024

In Kraft getreten am: 2. Mai 2024

BAnz AT 19.06.2024 B3

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:

- juvenile Psoriasis-Arthritis.

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

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

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

- Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Secukinumab (≥ 6 Jahre) oder Tofacitinib

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁹

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

Es liegen keine Daten vor.

⁹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-113), sofern nicht anders indiziert.

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.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

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

ca. 140 - 240 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 juvenilen Psoriasis-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:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baricitinib	14 205,65 €
Methotrexat ¹⁰	181,38 € - 610,92 €
Kombinationstherapie	14 387,03 € - 14 816,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Etanercept	10 129,09 € - 12 405,01 €
Secukinumab	4 852,92 € - 9 304,06 €
Methotrexat ¹¹	64,66 € - 181,38 €
Kombinationstherapie	4 917,58 € - 9 485,44 €
Tofacitinib	7 680,67 € - 11 720,23 €
Methotrexat ¹⁰	181,38 € - 610,92 €
Kombinationstherapie	8 291,59 € - 11 901,61 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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:

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

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

¹⁰ Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die parenterale Darreichungsform für die Darstellung der unteren Grenze (Kinder ≥ 2 Jahre) herangezogen.

¹¹ Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die orale Darreichungsform für die Darstellung der Spanne herangezogen.

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

II. 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 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicherteil?0&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 Ärztesellschaften 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: juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre) - Gemeinsamer



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Baricitinib
- **Handelsname:** Olumiant
- **Therapeutisches Gebiet:** Juvenile Psoriasis-Arthritis (Hauterkrankungen)
- **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-1005)

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)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Baricitinib (Olumiant)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1016/>

15.02.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre) - Gemeinsame
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:

- Juvenile Psoriasis-Arthritis

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

- Etanercept (≥ 12 Jahre) oder Tofacitinib

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 442,42 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 243,71 kB)

Stellungnahmen

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-1005*). 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 beigefügt 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: juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre) - Gemeinsame

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
Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Prof. Dr. Horneff	05.03.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	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>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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-assoziiertes 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-assoziiertes 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) <u>Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiertes 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>

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

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: 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: 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 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 Vortherapie 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: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX_a 20,31 % (1151)</p> <p>Anmerkung: 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] Demzeigen Patientinnen und Patienten zu 70% ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: 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, Sztajn bok 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.

5.3 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 unter anderem zugelassen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Etanercept (\geq 12 Jahre) oder Tofacitinib fest. Das IQWiG sieht 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> <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</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>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>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 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>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</p> <p>2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</p> <p>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> <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:

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 Erwachsenenalter 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 (Kinderrheumazentrum 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 Kinderrheumatologie 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 Polyarthritiden 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 Polyarthritiden 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 ist, 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 quantifizierbare 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