

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

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

Vom 2. Mai 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Baricitinib (Olumiant) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	10
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	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22

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 (Olumiant) wurde am 1. April 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) 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 Anwendungsgebietes des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a

Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

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

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

„Baricitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

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

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

eingereicht.

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

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

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

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:

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.05.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

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

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

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

Tocilizumab, Abatacept) und der JAK-Inhibitor Tofacitinib zugelassen. Bei den zugelassenen Anwendungsgebieten der csDMARDs und bDMARDs sind einige Spezifikationen zum zugelassenen Alter zusätzlich zu berücksichtigen. Auch ist der Wirkstoff Golimumab nur in Kombination mit MTX zugelassen.

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

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

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

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

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

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

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

Unter Berücksichtigung der aggregierten Evidenz und des jeweiligen Zulassungsstatus sieht der G-BA in der Gesamtschau für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Patientenpopulation a), den Einsatz eines (ersten) bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder -Ungeeignetheit als zweckmäßig an.

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

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Baricitinib wie folgt bewertet:

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

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

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

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

Begründung für Patientenpopulation a) und b):

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Baricitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär). Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.“

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

Patientengruppe a)

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

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

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

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

Patientengruppe b)

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

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

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

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

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

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

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier sowie die Patientenzahlen aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib² zugrunde gelegt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation erfolgte auf Basis von Routinedatenanalysen und ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich u. a. aus der Methodik, die für die Anteilswerte zur Unterscheidung zwischen einer Behandlung mit csDMARDs bzw. bDMARDs angewendet wurde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit				
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, 2 x in 7 Tagen	104,3	1	104,3
	oder kontinuierlich, 1 x in 7 Tagen	oder 52,1	oder 1	oder 52,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Tocilizumab	Kinder ≥ 2 Jahre			
	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
	Kinder ≤ 17 Jahre			
	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ein bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie				
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Abatacept	kontinuierlich 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, 2 x in 7 Tagen	104,3	1	104,3
	oder kontinuierlich, 1 x in 7 Tagen	oder 52,1	oder 1	oder 52,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Tocilizumab	Kinder \geq 2 Jahre			
	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
	Kinder \leq 17 Jahre			
	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

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

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baricitinib	2 mg – 4 mg	2 mg – 4 mg	1 x 2 mg – 1 x 4 mg	365,0	365,0 x 2 mg – 365,0 x 4 mg
Methotrexat	<u>10-15 mg/m²</u> KOF 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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit					
ggf. Methotrexat	<u>10-15 mg/m² KOF</u> 5,9 mg – 27,15 mg	5,9 mg – 27,15 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 10 mg + 1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg – 104,2 x 10 mg + 52,1 x 7,5 mg
Adalimumab	20 mg – 40 mg	20 mg – 40 mg	1 x 20 mg – 1 x 40 mg	26,1	26,1 x 20 mg 26,1 x 40 mg
Etanercept	<u>0,4-0,8 mg/kg KG</u> 5,64 mg – 50,00 mg ³	5,64 mg – 50,00 mg	1 x 10 mg – 1 x 50 mg	104,3 – 52,1	104,3 x 10 mg – 52,1 x 50 mg
Golimumab	Kinder ≥ 2 Jahre				
	<u>30 mg/m² KOF</u> 17,7 mg	17,7 mg	1 x 45 mg	12,0	12 x 45 mg
	Jugendliche ≤ 17 Jahre				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12,0	12 x 50 mg
Tocilizumab	Kinder ≥ 2 Jahre				
	<u>10 mg/kg KG</u> 141,0 mg	141 mg	2 x 80 mg	13,0	26,0 x 80 mg
	Jugendliche ≤ 17 Jahre				
	162,0 mg	162 mg	1 x 162 mg	26,1	26,1 x 162 mg

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baricitinib	2 mg – 4 mg	2 mg – 4 mg	1 x 2 mg – 1 x 4 mg	365,0	365,0 x 2 mg - 365,0 x 4 mg
Methotrexat	<u>10-15 mg/m²</u> KOF 5,9 mg – 27,15 mg	5,9 mg – 27,15 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 10 mg + 1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg – 104,2 x 10 mg + 52,1 x 7,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit					
ggf. Methotrexat	<u>10-15 mg/m²</u> KOF 5,9 mg – 27,15 mg	5,9 mg – 27,15 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 10 mg + 1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg – 104,2 x 10 mg + 52,1 x 7,5 mg
Abatacept	50 mg – 125 mg	50 mg – 125 mg	1 x 50 mg – 1 x 125 mg	52,1	52,1 x 50 mg – 52,1 x 125 mg
Adalimumab	20 mg – 40 mg	20 mg – 40 mg	1 x 20 mg – 1 x 40 mg	26,1	26,1 x 20 mg – 26,1 x 40 mg
Etanercept	<u>0,4-0,8 mg/kg KG</u> 5,64 mg – 50,00 mg ³	5,64 mg – 50,00 mg	1 x 10 mg – 1 x 50 mg	104,3 – 52,1	104,3 x 10 mg – 52,1 x 50 mg
Golimumab	Kinder ≥ 2 Jahre				
	<u>30 mg/m²</u> KOF 17,7 mg	17,7 mg	1 x 45 mg	12,0	12 x 45 mg
	Jugendliche ≤ 17 Jahre				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12,0	12 x 50 mg
Tocilizumab	Kinder ≥ 2 Jahre				
	<u>10 mg/kg KG</u> 141,0 mg	141 mg	2 x 80 mg	13,0	26,0 x 80 mg
	Jugendliche ≤ 17 Jahre				
	162,0 mg	162 mg	1 x 162 mg	26,1	26,1 x 162 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

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

und

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	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 ⁴	30 TAB	33,75 €	2,00 €	1,77 €	29,98 €
Methotrexat 7,5 mg ⁴	12 IFE	153,99 €	2,00 €	11,28 €	140,71 €
Methotrexat 10 mg ⁴	30 TAB	41,63 €	2,00 €	2,40 €	37,23 €
Methotrexat 10 mg ⁴	12 PEN	181,38 €	2,00 €	13,45 €	165,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abatacept 50 mg	4 ILO	706,76 €	2,00 €	38,50 €	666,26 €
Abatacept 125 mg	12 PEN	5 114,30 €	2,00 €	288,79 €	4 823,51 €
Adalimumab 20 mg	1 ILO	256,22 €	2,00 €	13,56 €	240,66 €
Adalimumab 40 mg ⁴	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €
Etanercept 10 mg	4 TRS	207,07 €	2,00 €	10,84 €	194,23 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Etanercept 50 mg ⁴	12 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €
Golimumab 45 mg ⁵	1 ILO	1 845,93 €	2,00 €	102,13 €	1 741,80 €
Golimumab 50 mg ⁴	3 ILO	2 605,96 €	2,00 €	207,91 €	2 396,05 €
Methotrexat 7,5 mg ⁴	30 TAB	33,75 €	2,00 €	1,77 €	29,98 €
Methotrexat 7,5 mg ⁴	12 IFE	153,99 €	2,00 €	11,28 €	140,71 €
Methotrexat 10 mg ⁴	30 TAB	41,63 €	2,00 €	2,40 €	37,23 €
Methotrexat 10 mg ⁴	12 PEN	181,38 €	2,00 €	13,45 €	165,93 €
Tocilizumab 80 mg	4 IFK	1 017,05 €	2,00 €	55,68 €	959,37 €
Tocilizumab 162 mg	12 PEN	5 461,79 €	2,00 €	308,63 €	5 151,16 €

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; LSE = Lösung zum Einnehmen; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel

Stand Lauer-Tabax: 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.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

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

Die für das Screening auf eine Tuberkulose-Infektion regelhaft anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel und

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

die zweckmäßige Vergleichstherapie an, so dass auf eine Darstellung verzichtet wird.

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

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

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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Baricitinib (Olumiant); Olumiant 1 mg/2 mg/4 mg 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.

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2024 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken