

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib

Vom 21. September 2017

### Inhalt

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Rechtsgrundlage</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....   | <b>2</b>  |
|           | 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....              | 3         |
|           | 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Baricitinib (Olumiant®) gemäß Fachinformation.....              | 3         |
|           | 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....  | 3         |
|           | 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....  | 7         |
|           | 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 15        |
|           | 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....  | 15        |
|           | 2.4 Therapiekosten.....   | 15        |
| <b>3.</b> | <b>Bürokratiekosten</b> .....   | <b>23</b> |
| <b>4.</b> | <b>Verfahrensablauf</b> .....   | <b>23</b> |

## 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 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Baricitinib ist der 1. April 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 31. März 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2017 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Baricitinib nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Baricitinib (Olumiant®) gemäß Fachinformation**

Baricitinib (Olumiant®) ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib als Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

- a) für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:
  - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
  - biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
- c) für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

- Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis steht eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Verfügung. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:

- Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAIDs/NSAR), wobei diese rein symptomatisch zum Einsatz kommen.
- Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide), z. B. Prednisolon, Methylprednisolon
- Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Basistherapeutika“, cDMARDs), z. B. MTX, Leflunomid, Sulfasalazin
- Weitere Wirkstoffe: D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin
- Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Biologika“, bDMARDs): TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab), Abatacept, Anakinra, Rituximab, Tocilizumab, JAK-Inhibitoren (Baricitinib und Tofacitinib) und Sarilumab

Einige Wirkstoffe werden gemäß Zulassung nur bei schweren Formen der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, z. B. Rituximab, Ciclosporin oder Azathioprin. Diese Wirkstoffe kommen somit nur für einen Teil der Patienten in Frage und stellen keine zweckmäßige

Vergleichstherapie für einen Großteil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation dar.

zu 2.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3.

Es liegen keine Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet vor, die einen patientenrelevanten Nutzen einer Therapie feststellen. Es liegt ein Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28. Juni 2013 über eine vergleichende Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis zu den Wirkstoffen Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra und Tocilizumab vor. Des Weiteren liegt ein vorläufiger Berichtsplan des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 21. Februar 2017 über biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis vor. Darüber hinaus sind die Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Leflunomid zu berücksichtigen. Die Therapiehinweise für Celecoxib und Etanercept sind nach Veröffentlichung der entsprechenden Beschlüsse im Bundesanzeiger rechtskräftig aufgehoben.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist.
- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.

In der Zweitlinientherapie werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der European League Against Rheumatism<sup>3</sup> (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder

Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientengruppen als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Weiterhin wurde von den Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert für den Therapieverlauf besitzen, sodass eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe im vorliegenden Fall als gerechtfertigt angesehen wird. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup>, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch die Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

Die Leitlinie der EULAR<sup>3</sup> empfiehlt den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF-alpha-Inhibitoren. Gleichermäßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab mit einem von der TNF-alpha-Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt wurde. Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den genannten Gruppen sind neben Zulassungsstatus und Erprobungsgrad ebenso Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch für Patienten, die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie“ sind explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapie nicht ausgeschlossen, sofern die

---

<sup>3</sup> Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Seit Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o. g. Therapiestufe ebenso der Einsatz eines TNF-alpha-Inhibitors als zweckmäßig anzusehen.

Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet.

Demnach ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ein Wechsel der bDMARD-Therapie unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit zweckmäßig. Die Therapie sollte immer in Abhängigkeit von der Vortherapie gewählt werden und je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

Der JAK-Inhibitor Tofacitinib sowie der Interleukin-Inhibitor Sarilumab stehen erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung. Daher werden diese als nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Baricitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten wie folgt bewertet:

#### Patientenübergreifende Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie JADV (RA-BEAM) vorgelegt. In der JADV-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden ausschließlich Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren sowie Patienten, welche mit einem oder mehreren cDMARDs vorbehandelt wurden, eingeschlossen. Somit kommen alle Patienten der JADV-Studie für eine erstmalige Biologika-Therapie in Frage (Patientengruppe b). Die Patientenkollektive „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup>, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden

Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben“ sowie „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben“ unterscheiden sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine bDMARD-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (bDMARD-naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, die Gesamtstudienpopulation der JADV-Studie zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils eines neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition auf Grundlage einer größeren Population möglich.

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Baricitinib (weder als Monotherapie, noch in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist

Für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist (darunter sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup>, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben), ist der Zusatznutzen für Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation b1:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Daten vorgelegt, so dass der Zusatznutzen von Baricitinib als Monotherapie nicht belegt ist.



Begründung für Patientenpopulation b2:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte 52-wöchige randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie JADV. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III Studie zum Vergleich von Baricitinib in Kombination mit MTX mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab in Kombination mit MTX bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben und zuvor keine Therapie mit bDMARDs erhalten hatten. Bei allen Patienten lagen ungünstige Prognosefaktoren vor. Insgesamt wurden 1307 Patienten randomisiert, nach Region und Gelenkerosionsstatus stratifiziert und einer Behandlung mit Baricitinib+MTX (n=488) oder Adalimumab+MTX (n=330) oder Placebo+MTX (n=489) zugewiesen. Der Placebo+MTX-Arm ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Die Studiendauer betrug 52 Wochen. Baricitinib wurde fachinformationskonform 1-mal täglich oral verabreicht, Adalimumab wurde zulassungsgemäß alle 2 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm erfolgte jeweils eine subkutane Placebo-Injektion bzw. eine orale Placebogabe. In beiden Armen wurde die individuelle stabile MTX-Dosis der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss fortgeführt.

Es handelt sich bei allen eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses um Patienten, welche erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen. Auch wenn diese beiden Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Zwischen den beiden ursprünglichen Teilpopulationen konnte keine Effektmodifikation identifiziert werden, so dass die beiden Teilpopulationen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte als vergleichbar zu betrachten sind.

Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Baricitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die ACR20-Response zu Woche 12 und als sekundäre Endpunkte wurden die Remission ( $SDAI \leq 3,3$ ), Krankheitsaktivität ( $DAS28\text{-hsCRP} \leq 3,2$ ), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zu Woche 24 und zu Woche 52 erfasst.

Da es sich bei der rheumatoiden Arthritis um eine chronische Erkrankung mit Langzeittherapie handelt, wurde für die vorliegende Bewertung der Datenschnitt zu Woche 52 abgebildet und herangezogen.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation b2

##### **Mortalität**

Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen Baricitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

## **Morbidität**

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission ( $SDAI \leq 3,3$ ), niedrige Krankheitsaktivität ( $DAS28\text{-}hsCRP \leq 3,2$ ), krankheitsspezifischer Symptome (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Schmerz, Morgensteifigkeit, Fatigue), Krankheitsaktivität, Gesundheitszustand sowie körperlicher Funktionsstatus dargestellt.

### *Remission ( $SDAI \leq 3,3$ )*

Eine Remission – erhoben mittels des Simplified Disease Activity Index (SDAI) - wird als patientenrelevant betrachtet. Der SDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum *hsCRP* als Entzündungsparameter und zur Krankheitsaktivität die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden zusammensetzt. Eine Remission wird über das Erreichen eines  $SDAI \leq 3,3$  operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten 22,6% der Patienten im Baricitinib+MTX-Arm sowie 17,9% im Adalimumab+MTX-Arm einen  $SDAI \leq 3,3$ . Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Der Endpunkt „Remission“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus über den CDAI und die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Für keinen der vorgelegten Operationalisierungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *niedrige Krankheitsaktivität ( $DAS28\text{-}hsCRP \leq 3,2$ )*

Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des  $DAS28\text{-}hsCRP$  – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der  $DAS28\text{-}hsCRP$  bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter (*hsCRP*) sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines  $DAS28\text{-}hsCRP \leq 3,2$  stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $DAS28\text{-}hsCRP \leq 3,2$ ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen (RR 1,14 [95 %-KI 1,00; 1,30]; p-Wert=0,059).

Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus mit dem CDAI und SDAI erhoben. Für die Operationalisierung der niedrigen Krankheitsaktivität als  $CDAI \leq 10$  liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (RR 1,14 [95 %-KI 1,00; 1,29]; p-Wert=0,055). Für die ebenfalls dargestellte Operationalisierung der Krankheitsaktivität über den  $SDAI \leq 11$  lässt sich hingegen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib ableiten (RR 1,16 [95 %-KI 1,01; 1,32]; p-Wert=0,031). Es ist anzumerken, dass die Effektschätzer zur niedrigen Krankheitsaktivität, operationalisiert über  $DAS28\text{-}hsCRP \leq 3,2$  bzw.  $CDAI \leq 10$ , statistisch zwar nicht signifikant sind, jedoch in ihrer Richtung und Größenordnung die statistisch signifikanten Ergebnisse der Operationalisierung als  $SDAI \leq 11$  stützen.

### *Anzahl druckschmerzhafter Gelenke*

Es wurden 28 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad des Druckschmerzes der Gelenke ermittelt. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke lässt sich ein

statistisch signifikanter Unterschied von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX ableiten (-10,0 vs. -9,0; LSMD -0,9 [95 %-KI -1,6; -0,1]; p-Wert=0,032). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95% Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,1 [-0,3; 0,0]).

#### *Anzahl geschwollener Gelenke*

Es wurden 28 Gelenke auf Schwellung untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad der Schwellung der Gelenke ermittelt. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke lässt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX ableiten (-8,2 vs. -7,4; LSMD -0,9 [95 %-KI -1,5; -0,2]; p-Wert=0,007). Da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz aber nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,2 [-0,3; 0,0]), lässt sich die klinische Relevanz dieses Unterschieds nicht abschließend beurteilen.

#### *Schmerz (VAS)*

Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (-36,8 vs. -30,4; LSMD -5,9 [95 %-KI -9,1; -2,6]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95% Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,25 [-0,40; -0,11]).

#### *Krankheitsaktivität (VAS)*

Die Krankheitsaktivität wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere der Symptome zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keine Symptome“ und ein Wert von 100 mm „stärkste vorstellbare Symptome“ bedeutet. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (-36,7 vs. -31,2; LSMD -6,0 [95 %-KI -9,2; -2,8]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich aber nicht abschließend beurteilen, da das 95% Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,26 [-0,40; -0,12]).

Es ergibt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus, sodass für die mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität (VAS) bei Patienten mit  $\geq 3$  Gelenkerosionen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX vorliegt (LSMD -7,82 [95 %-KI -11,61; -4,03]; p-Wert <0,001), wohingegen für Patienten mit 1-2 Gelenkerosionen und Seropositivität kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil aus den Analysen resultiert.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt.

Dabei steht 0 mm für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand, erfasst mittels EQ-5D VAS, zeigt sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (19,9 vs. 13,3; LSMD 7,4 [95 %-KI 4,2; 10,7]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,32 [0,18; 0,46]).

#### *Morgensteifigkeit*

Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. Die Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten wurde mittels eines ePRO-Tablets oder eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Für den patientenrelevanten Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für den Median der Differenzen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Baricitinib+MTX (-50,0 vs. -22,0; Median der Differenzen -13,0 [95 %-KI -30,0; 0,0]; p-Wert = 0,033). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich allerdings nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,18 [-0,36; 0,01]).

#### *Fatigue (FACIT-F)*

Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue, erhoben mittels FACIT-F, zeigt sich für die mittlere Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX (10,8 vs. 9,8; LSMD 1,3 [95 %-KI 0,1; 2,6]; p-Wert = 0,033). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich aber nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,15 [0,01; 0,29]).

#### *Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte)*

Der Patientenfragebogen (Health Assessment Questionnaire - Disability Index, HAQ-DI) erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens. Er besteht aus 8 Domänen (Anziehen/Ankleiden, Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und Allgemeine tägliche Aktivitäten). Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet wobei ein Wert von 0 „ohne Schwierigkeiten bedeutet und ein Wert von 3 „unfähig zur Durchführung“. Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Funktionsstatus berechnet. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um  $\geq 0,22$  Punkte) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Baricitinib+MTX gegenüber der Vergleichsbehandlung mit Adalimumab+MTX (67,6 % vs. 58,2 %; RR= 1,14 [95 %-KI 1,03; 1,27]; p-Wert=0,016).

## **Lebensqualität**

#### *Health Survey Short Form 36 (SF-36)*

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein Instrument um die Lebensqualität zu messen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS)

sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 herangezogen. Die Relevanzschwelle von  $\geq 5$  wird in der vorliegenden Indikation als eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen.

#### *SF-36v2 akut-körperlicher Summenscore*

Aus den Auswertungen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 52 eine Verbesserung des körperlichen Summenscores des SF-36v2akut um  $\geq 5$  Punkte erreichten, lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX ableiten (60,0 % vs. 51,8 %; RR= 1,14 [95 %-KI 1,00; 1,29]; p-Wert=0,047).

#### *SF-36v2 akut-psychischer Summenscore*

Für die Auswertungen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 52 eine Verbesserung des psychischen Summenscores des SF-36v2akut um  $\geq 5$  Punkte erreichten, zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Nebenwirkungen**

### *SUE*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Nachteil von Baricitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (7,8 % vs. 3,9 %; RR 1,98 [1,07; 3,66], p=0,027).

Auch für diesen Endpunkt ergibt sich, in Analogie zum Morbiditätsendpunkt „Krankheitsaktivität (VAS)“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus, sodass für SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX nur für Patienten mit  $\geq 3$  Gelenkerosionen resultiert (RR 2,81 [95 %-KI 1,32; 5,96]), wohingegen für Patienten mit 1-2 Gelenkerosionen und Seropositivität kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil aus den Analysen resultiert.

### *Abbruch wegen UE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

### *Infektionen*

Für den patientenrelevanten Endpunkt Infektionen (UE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

### *Schwerwiegende Infektionen*

Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen (SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ lässt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX ableiten.

### *Spezifische UE*

In der Darstellung der UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 5$  % in mindestens einem der Studienarme sowie aller SUE und Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 1$  % zeigen sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen.

## Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2

Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen, wird eine Gesamtbetrachtung durchgeführt. Auch wenn die beiden ursprünglichen Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Dies ermöglicht auch eine validere Aussage zum Sicherheitsprofil, da die Auswertungen auf einer größeren Patientenzahl basieren.

Zusammenfassend zeigen sich für Patienten, die für eine bDMARD-Therapie erstmalig in Frage kommen, sowohl positive, als auch negative Effekte.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich anhand des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) sowie anhand der niedrigen Krankheitsaktivität ( $SDAI \leq 11$ ) ein statistisch signifikanter Vorteil für Baricitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Es bleibt festzuhalten, dass sich in weiteren Morbiditätsendpunkten für die Gesamtpopulation der Patienten, die für eine Therapie mit bDMARDs erstmalig in Frage kommt, weitere statistisch signifikante Vorteile ergeben, auch wenn eine abschließende Bewertung der klinischen Relevanz der weiteren positiven Effekte nicht möglich ist.

In der Kategorie der Lebensqualität lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX für den körperlichen Summenscore des SF-36 (v2 akut) erkennen.

In der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen (SUE) zeigt sich für die Population b2 ein höherer Schaden von Baricitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.

In der Gesamtschau werden in der hier abgebildeten Gesamtpopulation der Studie die Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität durch die Nachteile bei den Nebenwirkungen aufgehoben, so dass für Baricitinib+MTX gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX der Zusatznutzen nicht belegt ist. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie des Addendums erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Baricitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als nicht belegt.

### c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen, ist der Zusatznutzen für Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben für die einzelnen Fragestellungen sind teilweise nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten versehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.

## **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: 22. August 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004085/WC500223723.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf)

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Baricitinib bedingten Lipidveränderungen, zu Infektionen und zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2017).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit früher abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie                                       | Behandlungsmodus  | Behandlungsdauer je Behandlung | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                    |   |                                |                                      |
| Baricitinib  | 1 x täglich   | kontinuierlich                 | 365                                  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a       |   |                                |                                      |
| Methotrexat  | 1 x wöchentlich   | kontinuierlich                 | 52                                   |
| Leflunomid   | 1 x täglich   | kontinuierlich                 | 365                                  |
| Sulfasalazin   | 2-3 x täglich   | kontinuierlich                 | 365                                  |
| Chloroquinphosphat   | 1 x täglich   | kontinuierlich                 | 322                                  |
| Hydroxychloroquinsulfat  | 1-2 x täglich   | kontinuierlich                 | 365                                  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c |   |                                |                                      |
| Adalimumab   | jede 2. Woche   | kontinuierlich                 | 26                                   |
| Etanercept   | 1 x wöchentlich   | kontinuierlich                 | 52                                   |
| Certolizumab pegol   | jede 2. Woche   | kontinuierlich                 | 26                                   |
| Golimumab  | 1 x monatlich   | kontinuierlich                 | 12                                   |
| Abatacept  | 1 x wöchentlich   | kontinuierlich                 | 52                                   |
| Tocilizumab  | 1 x wöchentlich   | kontinuierlich                 | 52                                   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c       |   |                                |                                      |
| Rituximab  | 1 - 2<br>Zyklen pro Jahr<br>(Zyklus: 2<br>Infusionen bei<br>Zyklusdauer von 24<br>Wochen) | kontinuierlich                 | 2 - 4                                |

Verbrauch:

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 ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

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.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg<sup>4</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Baricitinib zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis beträgt 4 mg täglich als Tablette.

#### *Klassische cDMARDs*

Die empfohlene Dosis von MTX umfasst eine mögliche Dosierung von 7,5 mg/ Woche bis maximal 20 mg/ Woche. Auch wenn patientenindividuell geringere Dosierungen verwendet werden, so entspricht eine Spanne von 7,5 – 20 mg/ Woche der Zulassung von MTX in der Indikation rheumatoide Arthritis.

Die in der Fachinformation empfohlene Dosis von Leflunomid beträgt einmal täglich 10-20 mg oral, je nach Krankheitsschwere. Die vorgesehene Aufsättigungsdosis von 100 mg einmal täglich über 3 Tage bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Chloroquinphosphat ist entsprechend der Fachinformation im Rahmen einer Dauertherapie in der Indikation rheumatoide Arthritis gewichtsabhängig mit einer maximalen Tagesdosis von 4 mg/kg KG (entsprechend max. 2,5 mg Chloroquin) indiziert. Bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg ergibt sich somit eine maximale Tagesdosis von 305,2 mg Chloroquinphosphat (entsprechend 190,8 mg Chloroquin). Die Fachinformation schlägt eine Einstiegsdosierung von täglich 250 mg Chloroquinphosphat (155 mg Chloroquin) vor. Kumulative Gesamtdosierungen von 1 g Chloroquin pro Kilogramm Körpergewicht oder 50 – 100 g Gesamtdosis können zu einer Schädigung der Retina führen. Deshalb sollte eine kumulative Gesamtdosis 50 g Chloroquin nicht überschritten werden. Daraus resultiert, dass bei einer täglichen Einnahme von 250 mg Chloroquinphosphat die kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin nach 322 Therapietagen erreicht wird und somit maximal 322 Behandlungstage pro Jahr in die Jahrestherapiekosten eingehen.

Für Hydroxychloroquinsulfat sieht die Fachinformation zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine Erhaltungsdosis von einer Filmtablette 1-2mal täglich vor, was einer Dosierung von 200-400 mg/Tag entspricht; die Dosierung ist gewichtsabhängig anzupassen. Bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg ergibt sich laut Fachinformationsempfehlung das Einnahmeschema von 2 Tabletten à 200 mg täglich. Die Anfangsdosis von 2-bis 3-mal täglich 400-600 mg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Bei aktiver rheumatoider Arthritis sieht die Fachinformation nach initialer Auftitrierung eine Tagesdosis von 2 x 2 Tabletten á 500 mg (täglich 2000 mg) Sulfasalazin vor; eine Erhöhung auf 3 x 2 Tabletten (3000 mg) ist möglich. Demnach wird der Berechnung eine Spanne von täglich 2000 – 3000 mg zu Grunde gelegt.

---

<sup>4</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile)]

### *bDMARDs*

Die empfohlene Dosierung von Adalimumab beträgt 40 mg subkutan jede zweite Woche. Die Induktionsdosis von 80 mg, welche für die erste Behandlung mit Adalimumab erforderlich ist, wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Etanercept wird laut Fachinformation subkutan zweimal wöchentlich in einer Dosis von 25 mg oder alternativ einmal wöchentlich als 50 mg-Dosis verabreicht. Für die 50 mg Dosierung sind Biosimilars auf dem Markt verfügbar, so dass die Jahrestherapiekosten für die 1x wöchentlich 50 mg Dosierung wirtschaftlicher sind und hier dargestellt werden.

Die empfohlene Dosis von 200 mg Certolizumab pegol wird als subkutane Injektion alle 2 Wochen verabreicht; alternativ ist auch die Verabreichung von 400 mg alle 4 Wochen möglich. Die Induktionsphase (Injektionen mit 400 mg 2 und 4 Wochen nach der ersten Gabe), welche für die Behandlung mit Certolizumab pegol erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosierung von Golimumab beträgt 50 mg subkutan einmal im Monat.

Abatacept wird laut Fachinformation einmal wöchentlich mit einer Dosis von 125 mg durch subkutane Injektion verabreicht. Die intravenöse Aufsättigungsdosis, welche für die Behandlung mit Abatacept optional ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Tocilizumab soll laut Angaben in der Fachinformation einmal pro Woche subkutan (162 mg) verabreicht werden.

Rituximab wird im Allgemeinen in Behandlungszyklen verabreicht. Ein Zyklus besteht aus der empfohlenen Dosierung zweier i. v. Infusionen von je 1000 mg im Abstand von 2 Wochen, gefolgt von einer mindestens 24-wöchigen Pause vor optionaler Initiierung weiterer Zyklen. Die Notwendigkeit weiterer Zyklen wird patientenindividuell bestimmt, so dass für die Kostenberechnung max. 2 Zyklen pro Jahr zu Grunde gelegt werden.

### *Zur Kombination mit MTX*

Golimumab, Abatacept sowie Rituximab sind laut Fachinformation nur zusammen mit MTX indiziert. Eine Anwendung als Monotherapie bei MTX-Kontraindikation ist nicht vorgesehen. Im Gegensatz dazu sind Adalimumab, Etanercept, Certolizumab pegol sowie Tocilizumab in Analogie zum zu bewertenden Wirkstoff Baricitinib in Kombination mit MTX oder ggf. bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation als Monotherapie vorgesehen.

| Bezeichnung der Therapie                                 | Wirkstärke (mg) | Dosierung          | Menge pro Packung | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|--|-----------------|--------------------|-------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                              |                 |                    |                   |                              |
| Baricitinib  | 4 mg            | 4 mg/Tag           | 98 Tab            | 365 Tab                      |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a |                 |                    |                   |                              |
| Methotrexat  | 7,5 - 10 mg     | 7,5 - 20 mg/Woche  | 30 Tab            | 52 - 104 Tab                 |
| Leflunomid   | 10 - 20 mg      | 10 - 20 mg/Tag     | 100 Tab           | 365 Tab                      |
| Sulfasalazin   | 500 mg          | 2000 - 3000 mg/Tag | 300 Tab           | 1460 - 2190 Tab              |

| Bezeichnung der Therapie                                       | Wirkstärke (mg) | Dosierung  | Menge pro Packung | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|--|-----------------|--|-------------------|------------------------------|
| Chloroquin-phosphat  | 250 mg          | 250 mg/Tag                                       | 100 Tab           | 322 Tab                      |
| Hydroxy-chloroquinsulfat                                       | 200 mg          | 400 mg/Tag                                       | 100 Tab           | 730 Tab                      |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c |                 |  |                   |                              |
| Adalimumab   | 40 mg           | 40 mg/alle 2 Wochen                              | 6 FP              | 26 FP                        |
| Etanercept   | 50 mg           | 50 mg/Woche                                      | 12 FS             | 52 FS                        |
| Certolizumab pegol   | 200 mg          | 200 mg/alle 2 Wochen                             | 6 FP              | 26 FP                        |
| Golimumab  | 50 mg           | 50 mg/Monat                                      | 3 FS              | 12 FS                        |
| Abatacept  | 125 mg          | 125 mg/Woche                                     | 12 FP             | 52 FP                        |
| Tocilizumab  | 162 mg          | 162 mg/Woche                                     | 12 FS             | 52 FS                        |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c       |                 |  |                   |                              |
| Rituximab  | 500 mg          | 2x je 1000 mg pro Zyklus; max. 2 Zyklen pro Jahr | 1 DF              | 4 - 8 DF                     |

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertipen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; Tab: Tabletten

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie                                 | Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte       |
|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel                              |   |   |
| Baricitinib  | 4994,19 €   | 4710,47 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 281,95 € <sup>6</sup> ] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a |   |   |
| Methotrexat 7,5 mg                                       | 33,42 € <sup>7</sup>  | 29,88 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> , 1,77 € <sup>6</sup> ]     |
| Methotrexat 10 mg  | 41,29 € <sup>7</sup>  | 37,12 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> , 2,40 € <sup>6</sup> ]     |
| Leflunomid 10 mg   | 237,04 € <sup>7</sup>   | 217,39 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 17,88 € <sup>6</sup> ]   |

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>7</sup> Festbetrag

| Bezeichnung der Therapie                                       | Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte       |
|--|---|---|
| Leflunomid 20 mg   | 409,46 € <sup>7</sup>   | 376,17 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 31,52 € <sup>6</sup> ]   |
| Sulfasalazin 500 mg  | 77,90 € <sup>7</sup>  | 70,84 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 5,29 € <sup>6</sup> ]     |
| Chloroquin-phosphat 250 mg                                     | 31,56 € <sup>7</sup>  | 28,16 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 1,63 € <sup>6</sup> ]     |
| Hydroxychloroquinsulfat 200 mg                                 | 31,56 € <sup>7</sup>  | 28,16 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 1,63 € <sup>6</sup> ]     |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c |   |   |
| Adalimumab   | 5231,36 €   | 4934,10 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 295,49 € <sup>6</sup> ] |
| Etanercept 50 mg   | 4231,35 €   | 3991,20 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 238,38 € <sup>6</sup> ] |
| Certolizumab pegol   | 4610,45 €   | 4348,65 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 260,03 € <sup>6</sup> ] |
| Golimumab <sup>8</sup>   | 5308,97 €   | 5007,28 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 299,92 € <sup>6</sup> ] |
| Abatacept <sup>8</sup>   | 4414,53 €   | 4163,92 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 248,84 € <sup>6</sup> ] |
| Tocilizumab  | 5231,36 €   | 4934,10 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 295,49 € <sup>6</sup> ] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c       |   |   |
| Rituximab <sup>8</sup>   | 1644,48 €   | 1552,07 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 90,64 € <sup>6</sup> ]  |

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2017

#### 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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,

<sup>8</sup> nur in Kombination mit Methotrexat zugelassen

werden nicht abgebildet.

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b und c (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept, Tocilizumab, Rituximab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab Pegol oder Golimumab oder Rituximab oder Abatacept eingeleitet wird.

Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Baricitinib ebenfalls erforderlich.

Da für die Patientenpopulationen b und c daher kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss verzichtet.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>9</sup>. 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.

| Bezeichnung der Therapie  | Bezeichnung der Leistung  | Anzahl | Kosten pro Einheit | Kosten pro Patient pro Jahr |
|---|---|--------|--------------------|-----------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: Baricitinib  |   |        |                    |                             |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c  |   |        |                    |                             |
| Baricitinib<br>Adalimumab<br>Etanercept<br>Certolizumab Pegol<br>Golimumab<br>Abatacept<br>Tocilizumab<br>Rituximab | Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670) | 1      | 58,00 €            | 58,00 €                     |
| Baricitinib<br>Adalimumab   | Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)  | 1      | 16,01 €            | 16,01 €                     |

<sup>9</sup> „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ [http://www.dgvs.de/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Hepatitis\\_B/Leitlinie\\_Hepatitis\\_B.pdf](http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf)

| Bezeichnung der Therapie   | Bezeichnung der Leistung                      | Anzahl | Kosten pro Einheit | Kosten pro Patient pro Jahr |
|--|---|--------|--------------------|-----------------------------|
| Etanercept<br>Certolizumab Pegol<br>Golimumab<br>Abatacept<br>Tocilizumab<br>Rituximab |   |        |                    |                             |
| Baricitinib<br>Adalimumab  | HBs-Antigen (GOP 32781)                       | 1      | 5,50 €             | 5,50 €                      |
| Etanercept<br>Certolizumab Pegol   | anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>10</sup> | 1      | 5,50 €             | 5,50 €                      |
| Golimumab<br>Abatacept   | anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)               | 1      | 5,90 €             | 5,90 €                      |
| Rituximab  | HBV-DNA (GOP 32823) <sup>11</sup>             | 1      | 89,50 €            | 89,50 €                     |

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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

<sup>10</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

<sup>11</sup> Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. September 2015, eingegangen am 22. September 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Dezember 2015 statt.

Am 31. März 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Baricitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2017 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 29. Juni 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2017 statt.

Mit Schreiben vom 8. August 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. August 2017 übermittelt.

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 12. September 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                        | Datum   | Beratungsgegenstand  |
|--------------------------------|---|--|
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 8. Dezember 2015  | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-<br>therapie  |
| AG § 35a                       | 1. August 2017  | Information über eingegangene Stellungnahmen,<br>Vorbereitung der mündlichen Anhörung                      |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 7. August 2017  | Durchführung der mündlichen Anhörung<br>Beauftragung des IQWiG mit ergänzender<br>Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a                       | 15. August 2017<br>29. August 2017<br>5. September 2017 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG<br>und die Auswertung des Stellung-<br>nahmeverfahrens        |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 12. September 2017                                      | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage  |
| Plenum                         | 21. September 2017                                      | Beschlussfassung über die Änderung der<br>Anlage XII AM-RL   |

Berlin, den 21. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken