

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Baricitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (DMARD) oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 4 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 4 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	bDMARD 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
3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	bDMARD 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
4	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	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 Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Nach einer Vortherapie mit bereits 2 Wirkstoffen einer Klasse ist eine Fortführung der Therapie mit der gleichen Wirkstoffklasse anhand der zugrunde liegenden medizinischen Rationale zu begründen. c: 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 bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT JADV (vom pU auch als RA-BEAM bezeichnet). In der Studie wurde Baricitinib + MTX mit Adalimumab + MTX verglichen. Die Studie JADV ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patienten geeignet, anhand von Teilpopulationen Aussagen zum Zusatznutzen von Baricitinib für die Fragestellungen 2 und 3 abzuleiten.

Für die **Fragestellungen 1 und 4** liegt keine direkte Evidenz für die Nutzenbewertung von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellungen 2 und 3

Studiencharakteristika

Die Studie JADV ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie der Phase III zum Vergleich von Baricitinib + MTX mit Adalimumab + MTX. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben und zuvor keine Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) erhalten hatten. Die Patienten wurden einer Behandlung mit Baricitinib oder Adalimumab oder Placebo im Verhältnis 3:2:3 zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach Region und Gelenkerosionsstatus. Bei allen Patienten lagen ungünstige Prognosefaktoren vor.

Die Behandlung mit Baricitinib und Adalimumab erfolgte zulassungsgemäß. In beiden Armen wurde die individuelle stabile MTX-Dosis der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss fortgeführt.

Die geplante Behandlungszeit betrug 52 Wochen. Ab Woche 16 erhielten in beiden Armen Patienten mit unzureichendem Ansprechen eine Rescue-Therapie. Die Rescue-Therapie bestand bis Woche 52 aus Baricitinib.

Relevante Teilpopulationen für die Fragestellungen 2 und 3

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprechen. Diese relevante Teilpopulation der Studie JADV (Patienten, die ausschließlich gegenüber dem cDMARD MTX ein unzureichendes Ansprechen gezeigt haben) umfasst 243 Patienten im Interventionsarm und 153 Patienten im Vergleichsarm.

Für die Fragestellung 3 ist die Teilpopulation der Patienten der Studie JADV relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs ansprechen. Außerdem durften die Patienten dieser relevanten Teilpopulation während der Studie nicht

mit mehreren cDMARDs behandelt worden sein. Diese relevante Teilpopulation umfasst 170 Patienten im Interventionsarm und 124 Patienten im Vergleichsarm.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Fragestellungen 2 und 3 für den Endpunkt Remission als niedrig eingestuft. Für alle weiteren herangezogenen Endpunkte, für die Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen vorlagen, wird es als hoch eingestuft.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischem DMARD

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib liegt 1 relevante Studie vor. Für den Endpunkt Remission kann daher in Anbetracht des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle weiteren Endpunkte können wegen des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

- Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Remission (Simplified Disease Activity Index [SDAI] $\leq 3,3$)
- niedrige Krankheitsaktivität (Disease-Activity-Score-28-hochsensitives-C-reaktives-Protein [DAS28-hsCRP] $\leq 3,2$)
- körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [HAQ-DI])
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke
- Anzahl geschwollener Gelenke
- Morgensteifigkeit

Für die Endpunkte Remission (SDAI $\leq 3,3$), niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP $\leq 3,2$), körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte), Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke und Morgensteifigkeit zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter oder relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Schmerz (visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich für den Endpunkt Schmerz (VAS) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Frauen ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

- Krankheitsaktivität (VAS)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Frauen ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

- Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patienten < 65 Jahre ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit für Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

- Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue [FACIT-F])

Der pU legt für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut – körperlicher Summenscore
- SF-36v2 akut – psychischer Summenscore

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Baricitinib + MTX. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
- Infektionen
- schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE (Therapieabbruch wegen UE, ohne Todesfälle), Infektionen und schwerwiegende Infektionen (UE beziehungsweise SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- weitere spezifische UE

Für die Auswahl weiterer spezifischer UE liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor.

Fragestellung 2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte. Auf der negativen Seite liegt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE) ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Dem gegenüber steht auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen für Männer (Schmerz [VAS] und Krankheitsaktivität [VAS]) und für Patienten < 65 Jahre (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar. Diese Effekte wiegen in den jeweiligen Subgruppen den höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich nicht auf.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inklusive MTX) ansprechen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Baricitinib gegenüber Adalimumab.

Ergebnisse für Fragestellung 3: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs

Mortalität

- Gesamtmortalität

Bis Behandlungswoche 52 sind in keiner der beiden Behandlungsgruppen Todesfälle aufgetreten. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Remission (SDAI \leq 3,3)
- niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2)
- körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke
- Anzahl geschwollener Gelenke
- Schmerz (VAS)
- Krankheitsaktivität (VAS)
- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- Morgensteifigkeit

Für die aufgezählten Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter oder relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Fatigue (FACIT-F)

Der pU legt für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36v2 akut – körperlicher Summenscore
- SF-36v2 akut – psychischer Summenscore

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE
- Abbruch wegen UE
- Infektionen
- schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE (Therapieabbruch wegen UE), Infektionen und schwerwiegende Infektionen (UE beziehungsweise SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- weitere spezifische UE

Für die Auswahl weiterer spezifischer UE liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor.

Fragestellung 3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen, ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Baricitinib.

Tabelle 3: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen ^d	bDMARD 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	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	bDMARD 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	Zusatznutzen nicht belegt
4	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	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 Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Nach einer Vortherapie mit bereits 2 Wirkstoffen einer Klasse ist eine Fortführung der Therapie mit der gleichen Wirkstoffklasse anhand der zugrunde liegenden medizinischen Rationale zu begründen.

c: 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

d: Laut Fachinformation ist Baricitinib auch für Patienten zugelassen, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben. Die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.