

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Mai 2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 16. Juli 2020 zuletzt geändert am 11. August 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Upadacitinib

Beschluss vom: 15. Juli 2021

In Kraft getreten am: 15. Juli 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Januar 2021):

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber Adalimumab:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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

Zusatznutzen nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile bei der minimalen Krankheitsaktivität (MDA), der Remission (DAPSA), dem körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) und dem Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil im SF-36 (PCS + MCS).
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie SELECT-PsA 1: RCT, Vergleich von Upadacitinib gegenüber Adalimumab (jeweils Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Methotrexat); mindestens 56 Wochen Behandlungsdauer.

Mortalität

Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	
Gesamt mortalität	355	0 (0)	352	0 (0)	-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-15) und dem Addendum (A21-81), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
minimale Krankheitsaktivität					
MDA ^{b,c}	355	173 (48,7)	352	141 (40,1)	1,22 [1,03; 1,44]; 0,021
Sensitivitätsanalysen:					
ACA ^d	299	173 (57,9)	283	141 (49,8)	1,16 [1,00; 1,35]; 0,053 ^e
NRI ^c mit Varianzkorrektur	355	173 (48,7)	352	141 (40,1)	1,22 [1,01; 1,46]; 0,037 ^{e,f}
ICA-pc ^g mit Varianzkorrektur	355	201 (56,6)	352	175 (49,8)	1,14 [0,97; 1,32]; 0,104 ^{e,f}
DAPSA ≤ 15 ^{c,h}	355	204 (57,5)	352	184 (52,3)	1,10 [0,96; 1,25]; 0,177
Remission (DAPSA ≤ 3,3) ^{c,h}	355	66 (18,6)	352	39 (11,1)	1,68 [1,16; 2,42]; 0,006
druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 ≤ 1) ^c	355	164 (46,2)	352	143 (40,6)	1,14 [0,96; 1,34]; 0,139
geschwollene Gelenke (SJC66 ≤ 1) ^c	355	236 (66,5)	352	208 (59,1)	1,12 [1,00; 1,25]; 0,052
Enthesitis					
LEI = 0 ^c	355	255 (71,8)	352	227 (64,5)	1,11 [1,01; 1,23]; 0,037
SPARCC Enthesitis Index = 0 ^c	268	158 (59,0)	261	143 (54,8)	1,07 [0,93; 1,24]; 0,350
Daktylitis (LDI = 0) ^c	355	295 (83,1)	352	274 (77,8)	1,06 [0,99; 1,14]; 0,104
Fatigue ²					
FACIT-Fatigue, Verbesserung um ≥ 7,8 Punkte [15 %] ^c	355	160 (45,1)	352	137 (38,9)	1,16 [0,97; 1,38]; 0,095
FACIT-Fatigue, Verbesserung um ≥ 4 Punkte ^c	355	202 (56,9)	352	180 (51,1)	1,11 [0,97; 1,28]; 0,125

² Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion werden hier die Ergebnisse von zwei Operationalisierungen abgebildet.

Hautsymptomatik (PASI 100) ^c	355	151 (42,5)	352	134 (38,1)	1,10 [0,92; 1,32]; 0,286
PASI 90 ^c	355	181 (51,0)	352	167 (47,4)	1,06 [0,92; 1,23]; 0,421
PASI 75 ^c	355	226 (63,7)	352	201 (57,1)	1,10 [0,98; 1,24]; 0,107
körperlicher Funktionsstatus ²					
HAQ-DI, Verbesserung um ≥ 0,45 Punkte [15 %] ^c	297	166 (55,9)	301	131 (43,5)	1,28 [1,09; 1,51]; 0,003
HAQ-DI, Verbesserung um ≥ 0,35 Punkte ^c	312	193 (61,9)	319	165 (51,7)	1,19 [1,04; 1,37]; 0,013
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 15 %) ^c	355	186 (52,4)	352	146 (41,5)	1,26 [1,08; 1,48]; 0,004

Endpunkt	Upadacitinib			Adalimumab			Upadacitinib vs. Adalimumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^l
	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^j (SE)	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^j (SE)	
Morgensteifigkeit ^k							
Schwere ^l	341	6,19 (2,66)	-3,33 (0,12)	348	5,81 (2,78)	-2,79 (0,12)	-0,54 [-0,84; -0,23]; < 0,001 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09]
Dauer ^m	341	5,03 (3,05)	-2,59 (0,11)	348	4,62 (3,00)	-2,21 (0,11)	-0,38 [-0,66; -0,11]; 0,006 Hedges' g: -0,19 [-0,34; -0,04]
axiale Beteiligung (BASDAI) ^k	341	5,68 (2,19)	-2,78 (0,11)	348	5,39 (2,19)	-2,33 (0,10)	-0,45 [-0,72; -0,19]; < 0,001 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09]
Schmerz (Pain NRS) ^k	347	6,20 (2,05)	-2,76 (0,10)	350	6,00 (2,11)	-2,52 (0,10)	-0,23 [-0,49; 0,03]; 0,079
globale Krankheitsaktivität (PtGADA) ^k	347	6,61 (2,03)	-3,10 (0,10)	350	6,39 (2,01)	-2,85 (0,10)	-0,26 [-0,51; -0,004]; 0,047 Hedges' g: -0,14 [-0,29; 0,01]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	
SF-36 ²					
PCS, Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte [15 %] ^c	355	180 (50,7)	352	135 (38,4)	1,32 [1,12; 1,57]; 0,001
PCS, Verbesserung um ≥ 5 Punkte ^c	355	246 (69,3)	352	194 (55,1)	1,26 [1,12; 1,41]; < 0,001
MCS, Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte [15 %] ^c	355	96 (27,0)	352	59 (16,8)	1,63 [1,22; 2,18]; < 0,001
MCS, Verbesserung um ≥ 5 Punkte ^c	355	152 (42,8)	352	115 (32,7)	1,31 [1,08; 1,59]; 0,006

Nebenwirkungen

Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	
UEs (<i>ergänzend dargestellt</i>)	355	272 (76,6)	352	272 (77,3)	-
SUEs	355	23 (6,5)	352	28 (8,0)	0,81 [0,48; 1,39]; 0,449
Abbruch wegen UEs ^h	355	16 (4,5)	352	23 (6,5)	0,69 [0,37; 1,28]; 0,241
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	355	192 (54,1)	352	167 (47,4)	1,14 [0,99; 1,32]; 0,078

a RR, 95 %-KI und p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell adjustiert bezüglich DMARD-Behandlung zu Studienbeginn (ja, nein) bzw. ohne Adjustierung (Endpunkte zu Nebenwirkungen).

b Für die Einstufung als MDA-Responder müssen 5 der folgenden 7 Kriterien erfüllt sein: TJC68 ≤ 1 ; SJC66 ≤ 1 ; PASI-Score ≤ 1 oder BSA ≤ 3 %; patientenberichtete Schmerzbeurteilung $\leq 1,5$; PtGADA ≤ 2 , HAQ-DI $\leq 0,5$ und LEI ≤ 1 .

c Fehlende Werte mittels NRI ersetzt.

d Auswertung beruht ausschließlich auf vollständig beobachteten Erwachsenen.

e Berechnung des IQWiG, asymptotisch.

f Berechnung des IQWiG, Varianzschätzung gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach.

g In beiden Behandlungsgruppen werden die fehlenden Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt.

h Der Summenscore des DAPSA wird wie folgt erhoben: SJC66 + TJC68 + Schmerz (gemessen mittels NRS mit einem Wertebereich von 0 bis 10) + PtGADA (gemessen mittels NRS mit einem Wertebereich von 0 bis 10) + CRP (in mg/dl). Der DAPSA ist eine bei 0 beginnende und nach oben offene Skala, wobei höhere Werte eine schwerere Krankheitsaktivität widerspiegeln.

i Anzahl der Erwachsenen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

j MW und SE (Änderung pro Behandlungsarm) sowie MD, 95 %- KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM-Auswertung mit den Variablen Behandlung, Visite, DMARD-Behandlung zu Studienbeginn, Wert zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung und Visite.

k Erfasst auf einer Skala von 0 bis 10; niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten geringere Krankheitsaktivität bzw. Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

l Erfasst anhand des BASDAI Item 5.

m Erfasst anhand des BASDAI Item 6.

Verwendete Abkürzungen:
 ACA: Available Case Analysis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ICA-pc: Imputed Case Analysis according to Control Group Risk; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Score; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: minimale Krankheitsaktivität; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerical Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity index; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SJC66: Swollen Joint Count – 66 Gelenke; SOC: Systemorganklasse; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC68: Tender Joint Count – 68 Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

ca. 20 100 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

ca. 9 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2021):

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

Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einem Arzt oder einer Ärztin eingeleitet und überwacht werden, der bzw. die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen verfügt, für die Upadacitinib indiziert ist.

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 Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich TB sowie zu Herpes Zoster.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	15 056,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15 236,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €
Certolizumab Pegol	12 428,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	12 609,29 €
Etanercept	11 412,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 593,10 €
Golimumab	10 415,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	10 596,28 €
Infliximab	16 683,89 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 €
Ixekizumab	18 087,16 €
Secukinumab	10 343,44 € - 20 686,88 €
Ustekinumab	21 326,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,24 €
Gesamt	21 400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5	461,50 €

- b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	15 056,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15 236,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €
Certolizumab Pegol	12 428,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	12 609,29 €
Etanercept	11 412,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 593,10 €
Golimumab	10 415,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	10 596,28 €
Infliximab	16 683,89 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 €
Ixekizumab	18 087,16 €
Secukinumab	10 343,44 € - 20 686,88 €
Ustekinumab	21 326,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,24 €
Gesamt	21 400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken