

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische
Dermatitis, ≥ 12 Jahre)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (Banz AT 14.03.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 15. Juli 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Upadacitinib

Beschluss vom: 17. Februar 2022

In Kraft getreten am: 17. Februar 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. August 2021):

Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommen, ist

- Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI):

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt

Zusatznutzen ist nicht belegt

- c) Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑↑	Vorteile bei Remission, EASI 90, Juckreiz und patientenberichteter Symptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil bei der der Gesamtrate schwerer UEs
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 Heads-Up: RCT, direkter Vergleich von Upadacitinib 30 mg gegenüber Dupilumab bei Erwachsenen über 24 Wochen

Mortalität

Endpunkt	Upadacitinib		Dupilumab		Upadacitinib vs. Dupilumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben^b					
	348	1 (0,3)	344	0 (0)	2,97 [0,12; 72,55] 0,505

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-116) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Upadacitinib		Dupilumab		Upadacitinib vs. Dupilumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Symptomatik					
EASI 100 (Remission)	348	100 (28,7)	344	48 (14,0)	2,05 [1,50; 2,79] < 0,001
EASI 90	348	277 (65,3)	344	197 (57,3)	1,14 [1,01; 1,28] 0,034
EASI 75	348	277 (79,6)	344	263 (76,4)	1,04 [0,96; 1,13] 0,303
Juckreiz (WP-NRS 0)	348	92 (26,4)	344	29 (8,4)	3,14 [2,12; 4,63] < 0,001
Juckreiz (WP-NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte)	348	212 (60,8)	344	178 (51,7)	1,18 [1,03; 1,34] 0,017
Patienten-berichtete Symptomatik (HN-PGIS 0)	348	99 (28,5)	344	58 (16,9)	1,69 [1,27; 2,26] < 0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen^c

Endpunkt	Upadacitinib		Dupilumab		Upadacitinib vs. Dupilumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	348	269 (77,3)	344	227 (66,0)	-
SUEs ^d	348	13 (3,7)	344	7 (2,0)	1,84 [0,74; 4,55] 0,189 ^e
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^d	348	29 (8,3)	344	13 (3,8)	2,21 [1,17; 4,17] 0,015
weiblich	165	18 (10,9)	150	2 (1,3)	8,18 [1,93; 34,67] 0,004

männlich	183	13 (7,1)	194	13 (6,7)	1,06 [0,50; 2,23] 0,877
Interaktion					0,004
Abbruch wegen UEs	348	11 (3,2)	344	4 (1,2)	2,72 [0,87; 8,45] 0,084
Infektionen (SOC, UE) ^f	348	161 (46,3)	344	133 (38,7)	1,20 [1,00; 1,43] 0,044
Schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE) ^f	348	4 (1,1)	344	2 (0,6)	1,98 [0,36; 10,72] 0,533 ^g
Konjunktivitis (PT, UE)	348	5 (1,4)	344	35 (10,2)	0,14 [0,06; 0,36] < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UE)	348	26 (7,5)	344	49 (14,2)	0,52 [0,33; 0,82] 0,005
Akne (PT, UE)	348	64 (18,4)	344	11 (3,2)	5,75 [3,09; 10,71] < 0,001

^a Wenn nicht anders angegeben: GLM (Log-Link), Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen
^b Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben
^c GLM mit Behandlung als Kovariable
^d ohne das PT atopische Dermatitis
^e Normalverteilungsapproximation, Wald-Test
^f zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs
^g Berechnung des IQWiG, RR [95 %-KI] (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EASI = Eczema Area and Severity Index; GLM = generalisiertes lineares Modell; HN-PGIS = Head and Neck-Patient Global Impression of Severity; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vIGA-AD: Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS = Worst Pruritus Numerical Rating Scale; vs. = versus

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren 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.

c) Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren 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 Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

ca. 57 300 bis 62 600 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: 3. Februar 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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.

Bei Patientinnen und Patienten, die nach 12 Behandlungswochen keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigen, ist ein Absetzen von Upadacitinib in Erwägung zu ziehen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	15 057,14 € - 29 887,82 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt:	15 237,78 € - 30 068,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dupilumab	17 796,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken