

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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 (Rheumatoide Arthritis)

Vom 16. Juli 2020

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	9
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung	23
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	26
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27
2.4 Therapiekosten	27
3. Bürokratiekosten	37
4. Verfahrensablauf	37

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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Upadacitinib ist der 1. Februar 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 16. Januar 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Upadacitinib 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 Upadacitinib (Rinvoq®) gemäß Fachinformation

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² 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) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist
 - bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)

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

² 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

c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben

- Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; 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, Sarilumab
- zielgerichtete synthetische DMARDs („tsDMARDs“): die JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib

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 drei Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis vor, für Baricitinib vom 21. September 2017, für Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 bzw. vom 1. November 2018 sowie für Sarilumab vom 15. Februar 2018. Des Weiteren 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 Abschlussbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 23. Juli 2019 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 den Wirkstoff Leflunomid zu berücksichtigen. Die Therapiehinweise für Adalimumab und Infliximab 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.

Maßgeblich für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind das zugelassene Anwendungsgebiet und die dadurch beschriebene Zulassungspopulation des zu bewertenden Arzneimittels.

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

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben,
- b) Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist sowie
- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs 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.

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.

Zu a)

In der Zweitlinientherapie (Patientengruppe a) werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren² unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die aktuelle Leitlinie der European League Against Rheumatism³ (EULAR) wie auch die S2-e Leitlinie der DGRh aus 2018⁴ 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. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird.

Zu b)

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums bzw. tsDMARDs 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 Patientenkollektive als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz eines bDMARD bzw. tsDMARD in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe wird als gerechtfertigt angesehen, da das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen. Somit sind von der Patientengruppe der Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Patientengruppe b), sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², 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, umfasst.

³ Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2020 Jun;79(6):685-699.

⁴ Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten; S2e-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018.

Der Einsatz des Interleukin(IL)-1-Rezeptorantagonisten Anakinra wird aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts aus 2019 nicht empfohlen. Mittel der Wahl sind nach Versagen klassischer DMARDs sowohl in den Empfehlungen der EULAR³, als auch in weiteren eingeschlossenen Leitlinien (darunter u.a. die S2-e Leitlinie der DGRh aus 2018⁴) bDMARDs oder tsDMARDs, darunter TNF-alpha-Inhibitoren in Kombination mit MTX, das CTLA-4-Analogon Abatacept, die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab, die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib. Auch wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V sowohl für Tofacitinib, als auch für Baricitinib keine Unterlegenheit bzw. eine Gleichwertigkeit gegenüber dem TNF- α -Inhibitor Adalimumab festgestellt und für Sarilumab ein Zusatznutzen gegenüber dem TNF- α -Inhibitor Adalimumab ausgesprochen.

Die auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts zu bDMARDs aus dem Jahr 2013 bis dato gesehene Nachrangigkeit des TNF- α -Inhibitors Infliximab gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse aufgrund eines erhöhten Nebenwirkungsprofils wird auf Basis der aktuellen, aggregierten Evidenz nicht länger gesehen. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass auch in den aktuellen Leitlinien^{3, 4} innerhalb der Klasse der bDMARDs keine Empfehlungen abgeleitet werden, die eine Vor- oder Nachrangigkeit einzelner Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt begründen würden, wird Infliximab als weiterer TNF- α -Inhibitor in die zweckmäßige Vergleichstherapie mit aufgenommen.

Somit kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in der Gesamtschau als zweckmäßige Vergleichstherapie neben den TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab) gleichermaßen weitere bDMARDs bzw. tsDMARDs geeignet sind, darunter Abatacept, die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab sowie die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib - jeweils in Kombination mit MTX.

Demzufolge werden für Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX (ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. bDMARDs bzw. tsDMARDs sollten grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und bei bDMARDs die Bildung von neutralisierenden „Anti-Drug-Antibodies“ reduziert ist. Nur für Patienten, die MTX nicht vertragen oder die eine MTX-Kontraindikation haben, kommt eine Monotherapie mit einem bDMARD bzw. tsDMARD als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Die Datenlage zur Monotherapie mit dem anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab bei MTX-Unverträglichkeit wird auch in Anbetracht des Sicherheitsprofils von Tocilizumab aktuell nicht als ausreichend bewertet, um die ebenfalls in Monotherapie zugelassenen TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Certolizumab pegol bzw. tsDMARDs Tofacitinib oder Baricitinib bzw. das bDMARD Sarilumab in dieser Situation (Patientenpopulation b1) als weniger zweckmäßige Alternativen zu betrachten, sodass auch in diesem Fall alle zugelassenen bDMARD bzw. tsDMARD als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. Abatacept und Golimumab und Infliximab sind nur in Kombination mit MTX, demnach nur für Patientenpopulation b2, zugelassen.

Zu c)

Für die Therapiesituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ sind (nach Versagen einer TNF- α -Inhibitor-Therapie) explizit die Wirkstoffe

Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF- α -Inhibitoren ein Einsatz dieser auch nach Versagen einer vorangegangenen TNF- α -Inhibitor-Therapie (in einer „späteren Therapielinie“) nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Somit sind in der Therapiesituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ sowohl diverse TNF-alpha-Inhibitoren, das CTLA-4-Analogon Abatacept, IL-Inhibitoren, JAK-Inhibitoren sowie für die schwere rheumatoide Arthritis auch Rituximab zugelassen.

Seit Zulassung der TNF- α -Inhibitoren, der IL-Inhibitoren sowie der JAK-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen eines ersten bDMARD bzw. tsDMARD festgestellt werden. Die aggregierte Evidenz ist gegenüber der Therapiesituation in Patientengruppe b insgesamt eingeschränkter, jedoch liegen einige Empfehlungen aus deutschen⁴ und europäischen Leitlinien³ sowie Ergebnisse aus frühen Nutzenbewertungen nach §35a SGB V zu dieser Behandlungssituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ vor. So ist in der Gesamtschau in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe sowohl der Wechsel auf einen TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab), als auch auf eine Therapie mit einem von der TNF- α -Inhibition abweichendem Wirkprinzip (CTLA-4-Analogon, IL-6-Inhibitor oder JAK-Inhibitor), jeweils in Kombination mit MTX, als zweckmäßig anzusehen. Auch Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet und zweckmäßig. Für Infliximab sowie Anakinra wird auf die Ausführungen unter Patientenpopulation b verwiesen.

Analog zur Patientengruppe b gilt auch hier, dass entsprechend der Handlungsempfehlungen von Fachgesellschaften bDMARDs bzw. tsDMARDs grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden sollten, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und bei bDMARDs die Bildung von neutralisierenden „Anti-Drug-Antibodies“ reduziert ist. Nur für Patienten, die MTX nicht vertragen oder die eine MTX-Kontraindikation haben, kommt eine Monotherapie mit einem bDMARD bzw. tsDMARD in Frage.

Zusammenfassend ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, in Abhängigkeit von der Vortherapie ein Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie unter Berücksichtigung der Wirkstoffe Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit jeweils zweckmäßig. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation c (z. B. auch hinsichtlich Versagen auf zwei vs. mehr als zwei bDMARDs/tsDMARDs) wird aufgrund fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

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 Upadacitinib wie folgt bewertet:

a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation a1:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation a2:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, während für Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Begründung für Patientenpopulation b1:

Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation b1 für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation b2:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Phase-III-Studie SELECT COMPARE. Dabei handelt es sich um eine dreiarmlige, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Upadacitinib mit Adalimumab und Placebo, jeweils in

Kombination mit MTX. In die Studie wurden insgesamt 1629 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf MTX angesprochen haben. Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 2:1:2 auf die drei Behandlungsarme Upadacitinib + MTX (N = 651), Adalimumab + MTX (N = 327) und Placebo + MTX (N = 651) randomisiert. Neben der Vorbehandlung mit bDMARD (ja / nein) wurde dabei nach geografischer Region stratifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Studienarme Upadacitinib + MTX und Adalimumab + MTX relevant. Die geplante doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase betrug 48 Wochen. In der anschließenden, noch laufenden Extensionsphase wird die Behandlung der Patienten offen fortgeführt. Die Patienten mussten seit ≥ 3 Monaten eine kontinuierliche Behandlung mit MTX erhalten haben, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation in einer stabilen Dosierung verabreicht wurde. Diese Dosierung wurde als Begleitbehandlung während der Studie fortgeführt. Eine Begleitbehandlung mit weiteren csDMARDs – abgesehen von MTX – war innerhalb der Studie bis Woche 26 nicht erlaubt. In der Studie erfolgten zu prädefinierten Zeitpunkten Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Zu Woche 14, 18 oder 22 wechselten Patienten mit $< 20\%$ Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn unter Aufrechterhalten der Verblindung im Rahmen einer Rescue-Therapie in den jeweils anderen Behandlungsarm. Zu Woche 26 erfolgte ein solcher Wechsel für Patienten, die keine niedrige Krankheitsaktivität, definiert als Clinical Disease Activity Index (CDAI) ≤ 10 , erreicht hatten. Darüber hinaus waren ab Woche 26 sowohl Anpassungen der Begleitmedikation z. B. mit Kortikosteroiden oder nicht steroidal Antirheumatika (NSARs) nach lokalen Vorgaben erlaubt, als auch die Begleitbehandlung mit weiteren csDMARDs zusätzlich zu MTX.

Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als der Anteil von Patienten mit einem Disease Activity Score (DAS) basierend auf 28 Gelenken (DAS28) $< 2,6$ bzw. als der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der ACR-Kriterien um 20% (ACR 20), jeweils zu Woche 12. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Im Dossier wurden Auswertungen zu Woche 26 sowie zu Woche 48 vorgelegt. Bis Woche 26 war bereits ein Viertel der Patienten von der Vergleichstherapie Adalimumab + MTX auf Upadacitinib + MTX als Rescue-Therapie gewechselt. So erfolgte zu prädefinierten Zeitpunkten (u.a. Woche 14, 18 oder 22) unter Aufrechterhaltung der Verblindung im Rahmen einer Rescue-Therapie bei Erfüllung bestimmter Kriterien zum Nichtansprechen ein Wechsel auf die Behandlung in den jeweils anderen Studienarm. Zu Woche 26 hatten somit bereits $19,4\%$ der Patienten vom Upadacitinib-Arm in den Adalimumab-Arm gewechselt und $25,1\%$ vom Adalimumab-Arm in den Upadacitinib-Arm. Zu Woche 48 traf dies auf fast die Hälfte der Patienten im Vergleichsarm zu. Der Unterschied der Patienten mit Rescue-Therapie zwischen den Behandlungsarmen nahm von etwa 6 Prozentpunkten zu Woche 26 bis Woche 48 auf etwa 10 Prozentpunkte zu. Bei gemeinsamer Betrachtung der Patienten mit Therapiewechsel und -abbruch wird deutlich, dass in der Studie zum Zeitpunkt Woche 48 nur noch etwa 39% der Patienten, die auf die Vergleichstherapie randomisiert wurden, mit Adalimumab + MTX behandelt wurden. In der vorliegenden Situation wirkt sich die potenzielle Verzerrung zu Woche 48 durch den deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem solchen Wechsel stärker aus als zu Woche 26. Darüber hinaus ist unklar, wie hoch der Anteil an Patienten ist, der entgegen der Zulassung von Upadacitinib und Adalimumab ab Woche 26

Therapieanpassungen durch die Hinzunahme weiterer csDMARDs erhalten hat. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung Auswertungen zu Woche 26 herangezogen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität als primäre Analyse für binäre Endpunkte Auswertungen mittels Non-Responder Imputation (NRI) nach Wechsel auf Rescue-Therapie (RNRI) und für stetige Endpunkte Auswertungen mittels Rescue last Observation carried forward (RLOCF) als Ersetzungsstrategie für Patienten mit Therapiewechsel oder -abbruch herangezogen. Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial, für die neben einem hohen Verzerrungspotenzial statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse vorliegen, werden zusätzlich zur Überprüfung der Aussagesicherheit die vorgelegten Sensitivitätsanalysen mit NRI- bzw. LOCF-Ersetzung herangezogen, in denen Werte von Patienten mit Therapiewechsel nicht ersetzt werden. Für Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen werden auf Basis der naiven Raten, in denen Patienten nach Therapiewechsel zensiert wurden, eigene Berechnungen des IQWiG mit dem Effektmaß relatives Risiko (RR) durchgeführt. Sensitivitätsanalysen liegen für diese Endpunkte nicht vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Vor dem Hintergrund der wenigen aufgetretenen Ereignisse zu Woche 26 und darüber hinaus unter Berücksichtigung der Tatsache, dass zu Woche 48 keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität vorliegen, wird der Effekt in der Gesamtmortalität als nicht hinreichend belegt eingeordnet.

Morbidität

Die Morbidität wird vom pharmazeutischen Unternehmer erhoben mittels Remission, niedriger Krankheitsaktivität, krankheitsspezifischer Symptome, patientenberichteter Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus sowie Gesundheitszustand.

Remission (CDAI \leq 2,8; SDAI \leq 3,3; boolesche Definition nach ACR/EULAR)

Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Daher wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, insbesondere für Wirkstoffe mit direktem Einfluss auf Entzündungsparameter als besser geeignet angesehen.

Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI \leq 2,8 operationalisiert. Zu Woche 26 erreichten unter Upadacitinib + MTX im Vergleich zu einer Behandlung mit Adalimumab + MTX statistisch signifikant mehr Patienten eine Remission.

Der Endpunkt Remission wurde in der Studie darüber hinaus u.a. über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR/EULAR erhoben. Für den

Endpunkt Remission bestätigen zu Woche 26 sowohl die Operationalisierung als $SDAI \leq 3,3$, als auch die Operationalisierung über die boolesche Definition nach ACR-EULAR den für die Operationalisierung als $CDAI \leq 2,8$ vorhandenen statistisch signifikanten Vorteil von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt Krankheitsremission ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet.

Niedrige Krankheitsaktivität ($CDAI \leq 10$; $SDAI \leq 11$; $DAS28\ ESR \leq 3,2$; $DAS28\ CRP \leq 3,2$)

Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines $CDAI \leq 10$ stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein.

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ($CDAI \leq 10$) zeigt sich in der Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des Interventionsarm Upadacitinib + MTX gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab + MTX.

Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den DAS28 CRP, den DAS28 ESR sowie den SDAI erhoben. Zieht man für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität die weiteren Operationalisierungen $DAS28\ CRP \leq 3,2$, $DAS28\ ESR \leq 3,2$ und $SDAI \leq 11$ unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über $CDAI \leq 10$ beobachtete Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab + MTX durch alle Auswertungen in der Größenordnung bestätigt. Zudem bekräftigen für die Operationalisierungen $CDAI \leq 10$ und $SDAI \leq 11$ die Sensitivitätsanalysen ohne Ersetzung von Patienten mit Therapiewechsel jeweils den Effekt bezüglich der statistischen Signifikanz.

Unabhängig von der gewählten Operationalisierung erreichte in der Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 unter Upadacitinib + MTX ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität als unter einer Behandlung mit Adalimumab + MTX. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet.

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“ und ein Wert von 3 „unfähig zur Durchführung“ entspricht. 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 in der Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Vorteil zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Upadacitinib + MTX. In der Sensitivitätsanalyse lässt sich die statistische Signifikanz des Effekts nicht bestätigen.

Fatigue (Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel). Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 26 in der Studie SELECT COMPARE ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

In den Studien wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad des Druckschmerzes der Gelenke ermittelt und die Auswertung u.a. auf Basis von 28 Gelenken durchgeführt. Die vorgelegten Responderanalysen zur Responseschwelle von ≤ 1 Gelenk werden nicht herangezogen. Für den Endpunkt „druckschmerzhafte Gelenke“ zeigt sich zu Woche 26 auf Basis der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) der mittleren Veränderung schließt einen Unterschied von < 1 Gelenk ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist. Dies bestätigt sich in der Sensitivitätsanalyse, die auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt.

Anzahl geschwollener Gelenke

In den Studien wurden 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad der Schwellung der Gelenke ermittelt. Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung lässt sich zu Woche 26 auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Effekt von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX feststellen.

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). Die über die VAS erhobene Schmerzintensität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. In Studie SELECT COMPARE zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)

Die patientenberichtete Krankheitsaktivität stellt für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In der Studie wurde die Einschätzung der

Krankheitsaktivität patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer aktuellen Beeinträchtigung durch ihre rheumatoide Arthritis zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keinerlei Beeinträchtigung“ und ein Wert von 100 mm „höchste Beeinträchtigung“ bedeutet. Für den Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Da das 95 %-KI nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt, lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Morgensteifigkeit: Schwere [NRS] und Dauer

Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. In der Studie SELECT COMPARE wurde die Schwere der Morgensteifigkeit auf einer Skala (NRS) von 0 (keine Morgensteifigkeit) bis 10 (schwerste vorstellbare Morgensteifigkeit) innerhalb der letzten 7 Tage von den Patienten selbst erfasst. Zudem wurde die Dauer bis zur maximal möglichen Beweglichkeit abgefragt. Der pharmazeutische Unternehmer legte zur Schwere sowie zur Dauer der Morgensteifigkeit jeweils Auswertungen zur mittleren Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn vor.

Für die Schwere (NRS) der Morgensteifigkeit zeigt sich zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist. Für die Dauer der Morgensteifigkeit lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellen.

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 der EQ-5D VAS zeigt sich in der Studie SELECT COMPARE kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Lebensqualität

Health Survey Short Form 36 (SF-36) (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 Punkte)

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 v2akut herangezogen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 5 werden für die Nutzenbewertung in der Indikation rheumatoide Arthritis als valide herangezogen.

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich in den Auswertungen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. In der Sensitivitätsanalyse lässt sich die statistische

Signifikanz des Effekts nicht bestätigen. Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE sowie Abbruch wegen UE zeigen sich zu Woche 26 jeweils keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX in der Studie SELECT COMPARE.

Infektionen, Schwerwiegende Infektionen

Für die patientenrelevanten Endpunkte Infektionen und schwerwiegende Infektionen ergibt sich in Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Adalimumab + MTX.

Gesamtbewertung / Fazit

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, werden für den Vergleich von Upadacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX Auswertungen der direktvergleichenden Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 herangezogen.

Zusammenfassend zeigen sich in den Endpunktkategorie Morbidität sowohl für die Remission als auch für die niedrige Krankheitsaktivität statistisch signifikante Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, die sich jeweils über alle Operationalisierungen hinweg bestätigen. Insbesondere für die Endpunkte Remission und niedrige Krankheitsaktivität werden die nachgewiesenen Effekte von Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft. Auch für den Morbiditätsendpunkt Fatigue lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX ableiten. Für den körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, der sich in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt. Für die Morbiditätsendpunkte Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und Schwere der Morgensteifigkeit liegen jeweils statistisch signifikante Effekte zugunsten von Upadacitinib + MTX vor, jedoch lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt jeweils klinisch relevant ist. Für die Endpunkte Gesundheitszustand, Anzahl geschwollener Gelenke und Dauer der Morgensteifigkeit zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX.

In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX im körperlichen Summenscore des SF-36v2, der sich in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt, wohingegen sich im psychischen Summenscore des SF-36v2 zu Woche 26 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergeben.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Upadacitinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX insgesamt zu Woche 26 keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau werden zu Woche 26 die Vorteile von Upadacitinib + MTX auf die Morbidität sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 körperlicher Summenscore) ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzen für Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD- bzw. tsDMARD-Therapie in Frage kommen, als beträchtlich eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Mit der Studie SELECT COMPARE liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor.

Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund des hohen Anteils von Patienten mit Therapiewechsel oder –abbruch für alle Endpunkte zur Mortalität, Morbidität (ausgenommen klinische Remission), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen als hoch eingestuft. Für den Endpunkt klinische Remission liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Darüber hinaus resultieren aus den in der SELECT COMPARE-Studie gewählten Studiendesign Unsicherheiten für die Beurteilung des Zusatznutzens. Auch die für die Nutzenbewertung vorgelegten Ersetzungsstrategien sowie Sensitivitätsanalysen können die vorhandenen Unsicherheiten auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht mit hinreichender Sicherheit ausräumen. Dies ist insbesondere für den Morbiditätsendpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) sowie für die Erhebung der Lebensqualität (SF-36 körperlicher Summenscore) der Fall, bei denen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis nicht bestätigt haben.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wird für Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] > 5,1) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet, während dieser für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) nicht belegt ist.

Begründung für Patientenpopulation c1:

Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation c1 für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation c2:

Die Nutzenbewertung basiert auf der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Phase-III-Studie SELECT CHOICE. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit einer csDMARD-Behandlung.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf eine Vorbehandlung über mindestens 3 Monate mit ≥ 1 bDMARD (ausgenommen Abatacept) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Darüber hinaus mussten die Patienten innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation eine Behandlung mit csDMARD(s) in stabiler Dosierung erhalten haben und diese als Begleitbehandlung während der Studie fortführen. Insgesamt wurden 657 Patienten im Verhältnis 1:1 auf Upadacitinib + csDMARD(s) (N = 304) und Abatacept + csDMARD(s) (N = 309) randomisiert. Neben der Vorbehandlung mit bDMARD (Versagen auf 1 oder 2 bDMARDs mit demselben Wirkmechanismus / Versagen auf unterschiedliche Wirkmechanismen oder ≥ 3 bDMARDs mit demselben Wirkmechanismus) wurde dabei nach geografischer Region stratifiziert. Die geplante doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase der Studie SELECT CHOICE betrug 24 Wochen. In der anschließenden, noch laufenden Extensionsphase wurden alle Patienten auf eine offene Behandlung mit Upadacitinib umgestellt. Für die Studie liegen Auswertungen zum Ende der randomisierten Behandlungsphase von 24 Wochen vor.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Änderung im DAS28 (CRP) zu Woche 12. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UEs erhoben.

In den Analysen für die Nutzenbewertung wurden diejenigen Patienten, die bis einschließlich Protokoll-Amendment 3 randomisiert wurden und im Interventionsarm mit 30 mg Upadacitinib einmal täglich eine nicht zulassungskonforme Dosierung erhielten (N=21 für Upadacitinib, N=23 für Abatacept), nicht berücksichtigt. Darüber hinaus ist für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung nur eine Teilpopulation der Studie SELECT CHOICE relevant. In der Studie SELECT CHOICE wurde die vor Studieneinschluss innerhalb der letzten 4 Wochen in stabiler Dosierung verabreichte csDMARD-Behandlung fortgeführt. Die in der Studie erlaubte Begleitbehandlung mit csDMARDs entspricht allerdings nur für eine Teilpopulation der Studie der Zulassung, da Upadacitinib ausschließlich in Kombination mit MTX oder als Monotherapie zugelassen ist und Abatacept ausschließlich in Kombination mit MTX. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist daher ausschließlich die Teilpopulation relevant, die eine Behandlung von Upadacitinib bzw. Abatacept jeweils in Kombination mit MTX erhielt. Dies sind im Interventionsarm 223 und im Vergleichsarm 215 Patienten. Während der Studie erfolgten ab Woche 12 prädefinierte Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Der pU legt für die relevante Teilpopulation keine Informationen dazu vor, wie viele Patienten als Therapieanpassung ab Woche 12 zusätzliche csDMARDs erhalten haben. Aus den Angaben

zur Gesamtpopulation geht allerdings hervor, dass eine solche Anpassung nur bei wenigen Patienten erfolgte. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass die Mehrheit der Patienten in der relevanten Teilpopulation auch im Studienverlauf gemäß Zulassung von Upadacitinib bzw. Abatacept behandelt wurde.

Insgesamt werden für die vorliegende Nutzenbewertung für die Patientenpopulation c2 somit Auswertungen der relevanten Teilpopulation zu Woche 24 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Die Gesamtmortalität für die hier relevante Teilpopulation der Studie SELECT CHOICE unterscheidet sich zu Woche 24 nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Die Morbidität wird vom pharmazeutischen Unternehmer erhoben mittels Remission, niedriger Krankheitsaktivität, krankheitsspezifischer Symptome, patientenberichteter Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus sowie Gesundheitszustand.

Remission (CDAI \leq 2,8; SDAI \leq 3,3; boolesche Definition nach ACR/EULAR)

Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Daher wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, insbesondere für Wirkstoffe mit direktem Einfluss auf Entzündungsparameter als besser geeignet angesehen.

Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI \leq 2,8 operationalisiert. Zu Woche 24 zeigt sich auf Basis des CDAI \leq 2,8 in der Studie SELECT CHOICE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der booleschen Definition zeigt sich zu Woche 24 ebenfalls kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX.

Für die klinische Remission operationalisiert über den SDAI \leq 3,3 zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX.

In der Gesamtschau wird für den Endpunkt Remission für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX kein Vorteil abgeleitet, da keine über alle Operationalisierungen konsistenten Ergebnisse vorliegen.

Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI \leq 10; SDAI \leq 11; DAS28 ESR \leq 3,2; DAS28 CRP \leq 3,2)

Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur

Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines CDAI ≤ 10 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein.

Für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ (CDAI ≤ 10) zeigt sich in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 insgesamt bei Berücksichtigung der gesamten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Upadacitinib + MTX und dem Vergleichsarm Abatacept + MTX. Allerdings liegt für den CDAI ≤ 10 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn - definiert über den Schwellenwert des DAS28 CRP - für eine hohe Krankheitsaktivität vor. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] $> 5,1$) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] $\leq 5,1$) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen abzuleiten sind. Der Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien jeweils bestätigt.

Der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wurde darüber hinaus in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 über den SDAI, DAS28 CR, sowie den DAS28 ESR erhoben.

Auch für den SDAI ≤ 11 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn - definiert über den Schwellenwert des DAS28 CRP - für eine hohe Krankheitsaktivität vor. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] $> 5,1$) ergibt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] $\leq 5,1$) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen abzuleiten sind. Dies stützt die für die „niedrige Krankheitsaktivität“ - operationalisiert über den CDAI - vorliegenden Ergebnisse.

Die weiteren Operationalisierungen über DAS28 CRP $\leq 3,2$ sowie über DAS28 ESR $\leq 3,2$ zeigen jeweils statistisch signifikante, in ihrer Größenordnung vergleichbare Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber der Vergleichsintervention Abatacept + MTX zu Woche 24 unabhängig von der Krankheitsaktivität zu Studienbeginn.

Vor dem Hintergrund der gezeigten Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität in den beiden Operationalisierungen CDAI und SDAI ist es sachgerecht, bei der Ableitung des Zusatznutzens zwei Patientengruppen zu unterscheiden. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] $> 5,1$) wird in der Gesamtschau für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX abgeleitet, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] $\leq 5,1$) kein Vorteil abgeleitet wird.

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

Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fatigue (Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)

Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 in der Studie SELECT CHOICE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Für den Endpunkt „druckschmerzhafter Gelenke“ zeigt sich zu Woche 24 auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

Anzahl geschwollener Gelenke

Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung lässt sich zu Woche 24 auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX feststellen.

Schmerz (VAS)

In Studie SELECT COMPARE zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 26 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)

Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morgensteifigkeit: Schwere [NRS] und Dauer

Für die Schwere (NRS) der Morgensteifigkeit zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist. Für die Dauer der Morgensteifigkeit lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zeigt sich in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Lebensqualität

Health Survey Short Form 36 (SF-36) (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 Punkte)

Weder für den körperlichen Summenscore, noch für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich in den Auswertungen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte in der Studie SELECT CHOICE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE sowie Abbruch wegen UE zeigen sich zu Woche 24 jeweils keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX in der Studie SELECT CHOICE.

Infektionen, Schwerwiegende Infektionen

Für die patientenrelevanten Endpunkte Infektionen und schwerwiegende Infektionen ergibt sich in Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

Gesamtbewertung / Fazit

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, liegen für den Vergleich von Upadacitinib + MTX mit Abatacept + MTX Auswertungen einer Teilpopulation der direktvergleichenden Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 24 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich zu Woche 24 in der Remission (operationalisiert über SDAI $\leq 3,3$) kein über alle vorgelegten Operationalisierungen konsistenter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. In dem Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich bei den Operationalisierungen über den CDAI und SDAI eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsaktivität zu Studienbeginn“, die eine getrennte Betrachtung der Patientengruppen rechtfertigt. Da sich insbesondere für die Operationalisierung über den CDAI ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] $> 5,1$) zeigt, wird in dieser Patientengruppe ein Vorteil abgeleitet, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] $\leq 5,1$) in diesem Endpunkt insgesamt kein Vorteil abgeleitet wird. Für die Endpunkte Schwere der Morgensteifigkeit und Gesundheitszustand liegen Effekte zugunsten von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. Dem stehen in den weiteren Morbiditätseindpunkten Fatigue, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und für die Dauer der

Morgensteifigkeit jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX gegenüber.

In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX insgesamt zu Woche 24 keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau wird für die Ableitung des Zusatznutzens in der hier relevanten Teilpopulation die Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn - definiert über den Schwellenwert des DAS28 (CRP) - herangezogen. Auf Basis der Studie SELECT CHOICE ergeben sich zu Woche 24 für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] > 5,1) insgesamt ein Vorteil für die niedrige Krankheitsaktivität für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, denen keine Nachteile gegenüberstehen. Die positiven Effekte von Upadacitinib + MTX in der niedrigen Krankheitsaktivität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden als bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Trotz fehlender klinisch relevanter Vorteile in der Symptomatik sowie auf die Lebensqualität konnte insbesondere in der niedrigen Krankheitsaktivität ein Vorteil von Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Abatacept + MTX nachgewiesen werden. Demgegenüber zeigen sich zu Woche 24 auf Basis der Studie SELECT CHOICE für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) insgesamt für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX in allen Kategorien weder Vorteile, noch Nachteile.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzen für Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] > 5,1) als gering eingestuft, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) der Zusatznutzen nicht belegt ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Patientenpopulation c2A (Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (DAS28 [CRP] > 5,1))

Mit der Studie SELECT CHOICE liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor.

Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene liegt für die Endpunkte Remission, niedrige Krankheitsaktivität wie auch für die Gesamtmortalität und Nebenwirkungen ein hohes Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als niedrig eingeschätzt wird. Das hohe Verzerrungspotential beruht für die Endpunkte Remission und niedrige Krankheitsaktivität auf den hohen Anteilen der aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewerteten Patienten. Trotz Sensitivitätsanalysen kann für die Endpunkte Remission und niedrige Krankheitsaktivität den vorhandenen Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht in Gänze entgegengewirkt werden. Auch bei den Ergebnissen zur Gesamtmortalität und zu den Nebenwirkungen verbleiben aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten zwischen den Therapiearmen ebenfalls Unsicherheiten zur Aussagesicherheit.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Patientenpopulation c2B (Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität (DAS28 [CRP] ≤ 5,1))

entfällt

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Rinvoq® mit dem Wirkstoff Upadacitinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.“

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben
 - a1) Upadacitinib in Monotherapie
 - a2) Upadacitinib in Kombination mit MTX

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist
 - b1) Upadacitinib in Monotherapie
 - b2) Upadacitinib in Kombination mit MTX

- c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben
 - c1) Upadacitinib in Monotherapie
 - c2A) Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28 CRP > 5,1]
 - c2B) Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28 CRP ≤ 5,1]

Patientengruppe a1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat

(MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe a2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib als Monotherapie keine Daten vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit) bestimmt.

Für diese Patientengruppe liegen für den Vergleich von Upadacitinib + MTX mit Adalimumab+MTX die Ergebnisse direktvergleichenden Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 vor.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten in der Kategorie Morbidität für die Remission, niedrige Krankheitsaktivität und Fatigue statistisch signifikante Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Für den körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, der sich in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt. Für die Morbiditätspunkte Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und Schwere der Morgensteifigkeit liegen jeweils statistisch signifikante Effekte zugunsten von Upadacitinib + MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. Für die Endpunkte Gesundheitszustand, Anzahl geschwollener Gelenke und Dauer der Morgensteifigkeit zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX. In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX im körperlichen Summenscore des SF-36v2, der sich in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt, wohingegen sich im psychischen Summenscore des SF-36v2 für Upadacitinib + MTX zu Woche 26 weder ein Vor-, noch ein Nachteil gegenüber Adalimumab + MTX ergibt. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX insgesamt zu Woche 26 keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau liegen für Upadacitinib + MTX zu Woche 26 in der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 körperlicher Summenscore) ausschließlich Vorteile vor, denen keine Nachteile in anderen Kategorien entgegenstehen. Folglich wird für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD- bzw. tsDMARD-Therapie in Frage kommen, für Upadacitinib in Kombination mit MTX ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX abgeleitet.

Patientengruppe c1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib als Monotherapie keine Daten vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe c2A)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Vergleich von Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit MTX, die Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt-vergleichenden Phase-III-Studie SELECT CHOICE vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 24 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität zeigen sich zu Woche 24 insgesamt für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP > 5,1] in dem Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität über alle Operationalisierungen hinweg, darunter insbesondere für die Operationalisierung über den CDAI statistisch signifikante Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. Für die Endpunkte Schwere der Morgensteifigkeit und Gesundheitszustand liegen Effekte zugunsten von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. In den weiteren Morbiditätsendpunkten Fatigue, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Anzahl druckschmerzhafter und geschwollene Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und für die Dauer der Morgensteifigkeit zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX. Aus dem statistisch signifikanten Unterschied von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX im Endpunkt Remission operationalisiert über den SDAI $\leq 3,3$ wird kein Vorteil abgeleitet, da sich dies nicht in anderen Operationalisierungen bestätigt. In den Kategorien der Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen sich zu Woche 24 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

In der Gesamtschau ergeben sich in der hier relevanten Teilpopulation zu Woche 24 ausschließlich positive Effekte für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, denen

keine Nachteile gegenüberstehen. Folglich wird für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, für Upadacitinib in Kombination mit MTX für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] > 5,1) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX abgeleitet.

Patientengruppe c2B)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Vergleich von Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit MTX, die Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt-vergleichenden Phase-III-Studie SELECT CHOICE vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 24 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In dem Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wird für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) insgesamt kein Vorteil abgeleitet. Für die Endpunkte Schwere der Morgensteifigkeit und Gesundheitszustand liegen Effekte zugunsten von Upadacitinib+MTX gegenüber Abatacept+MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. In den weiteren Morbiditätsendpunkten Fatigue, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und für die Dauer der Morgensteifigkeit ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib+MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX. Aus dem statistisch signifikanten Unterschied von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX im Endpunkt Remission operationalisiert über den SDAI ≤ 3,3 wird kein Vorteil abgeleitet, da sich dies nicht in anderen Operationalisierungen bestätigt. In den Kategorien der Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen sich zu Woche 24 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

In der Gesamtschau zeigen sich in der hier relevanten Teilpopulation zu Woche 24 für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) insgesamt für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX in allen Kategorien weder Vorteile, noch Nachteile. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) nicht belegt.

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 Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich für Patientenpopulation a auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier unter Berücksichtigung aktuellerer Quellen zur Prävalenz stützen, während für die Patientenpopulationen b und c die

Patientenzahlen aus den vorangegangenen Beschlüssen des G-BA im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017 bzw. 2018⁵ berücksichtigt werden. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind.

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 Rinvoq® (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.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 Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistische Infektionen einschließlich TB sowie zu Herpes Zoster.

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 vergleichsweise 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: 15. Juni 2020).

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

⁵ Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib; Beschluss vom 19. Oktober 2017 bzw. vom 1. November 2018 zu Tofacitinib; Beschluss vom 15. Februar 2018 zu Sarilumab.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Leflunomid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sulfasalazin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Chloroquin-phosphat	kontinuierlich, 1 x täglich	322	1	322 ⁶
Hydroxychloroquin-sulfat	kontinuierlich, 2 x täglich ⁷	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab pegol	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0

⁶ Entsprechend der Fachinformation können kumulative Gesamtdosierungen von 1 g Chloroquin pro Kilogramm Körpergewicht oder 50 – 100 g Gesamtdosis zu einer Schädigung der Retina führen. Deshalb sollte eine kumulative Gesamtdosis von 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.

⁷ 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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Abatacept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sarilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Tofacitinib	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Infliximab ⁸	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab pegol	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Abatacept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Rituximab	1 x an Tag 1 und an Tag 15 eines mindestens 182-Tage langen Zyklus ⁹	2	1 - 2	2 - 4

⁸ Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.

⁹ Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Restkrankheitsaktivität vorhanden ist. Ansonsten sollte eine weitere Behandlung so lange hinausgezögert werden, bis die Krankheitsaktivität wieder ansteigt. Daraus ergeben sich maximal 2 Zyklen innerhalb eines Jahres.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sarilumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Tofacitinib	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Infliximab ⁸	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5

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 chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)¹⁰.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg

¹⁰ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
ggf. Methotrexat	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulationen a1 + a2					
Methotrexat	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Leflunomid	10 mg - 20 mg	10 mg - 20 mg	1 x 10 mg - 1 x 20 mg	365	365 x 10 mg - 365 x 20 mg
Sulfasalazin	1.000 mg - 1.500 mg	2.000 mg - 3.000 mg	4 x 500 mg - 6 x 500 mg	365	1.460 x 500 mg - 2.190 x 500 mg
Chloroquin-phosphat	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	322	322 x 250 mg
Hydroxychloroquin-sulfat	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulationen b1 + b2					
Monotherapien					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	26,1	26,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder 11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
Kombinationstherapien mit Methotrexat					
Methotrexat	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	26,1	26,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Abatacept	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52,1	52,1 x 125 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder				
	11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
Infliximab	3 mg/kg KG (231 mg) -	231 mg -	3 x 100 mg -	6,5	19,5 x 100 mg -
	7,5mg/kg KG (577,5 mg)	577,5 mg	6 x 100 mg		39 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulationen c1 + c2					
Monotherapien					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	26,1	26,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder				
Tofacitinib	11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
Kombinationstherapien mit Methotrexat					
Methotrexat	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	26,1	26,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Abatacept	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52,1	52,1 x 125 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder				
Tofacitinib	11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
Rituximab	1.000 mg	1.000 mg	2 x 500 mg	2- 4	4-8 x 500 mg
Infliximab	3 mg/kg KG (231 mg) -	231 mg -	3 x 100 mg -	6,5	19,5 x 100 mg -
	7,5mg/kg KG (577,5 mg)	577,5 mg	6 x 100 mg		39 x 100 mg

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	90 RET	4.088,49 €	1,77 €	230,22 €	3.856,50 €
Methotrexat 7,5 mg ¹¹	30 TAB	33,47 €	1,77 €	1,77 €	29,93 €
Methotrexat 10 mg ¹¹	30 TAB	41,35 €	1,77 €	2,40 €	37,18 €

¹¹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abatacept 125 mg	12 PEN	4.559,56 €	1,77 €	257,12 €	4.300,67 €
Adalimumab 40 mg	6 ILO	2.804,69 €	1,77 €	156,90 €	2.646,02 €
Baricitinib 4 mg	98 FTA	4.078,46 €	1,77 €	229,65 €	3.847,04 €
Certolizumab pegol 200 mg	6 ILO	4.761,98 €	1,77 €	268,68 €	4.491,53 €
Chloroquinphosphat 250 mg ^{11, 12}	100 TAB	27,97 €	1,77 €	1,34 €	24,86 €
Etanercept 50 mg ¹¹	12 ILO	4.231,41 €	1,77 €	340,54 €	3.889,10 €
Golimumab 50 mg	3 ILO	5.483,76 €	1,77 €	309,90 €	5.172,09 €
Hydroxychloroquin 200 mg ¹¹	100 FTA	27,97 €	1,77 €	1,34 €	24,86 €
Infliximab 100 mg ¹¹	5 PIK	3.490,29 €	1,77 €	280,08 €	3.208,44 €
Leflunomid 10 mg ¹¹	100 FTA	179,90 €	1,77 €	13,36 €	164,77 €
Leflunomid 20 mg ¹¹	100 FTA	280,35 €	1,77 €	21,30 €	257,28 €
Methotrexat 7,5 mg ¹¹	30 TAB	33,47 €	1,77 €	1,77 €	29,93 €
Methotrexat 10 mg ¹¹	30 TAB	41,35 €	1,77 €	2,40 €	37,18 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1.777,06 €	1,77 €	98,21 €	1.677,08 €
Sarilumab 200 mg	6 ILO	4.216,13 €	1,77 €	237,51 €	3.976,85 €
Sulfasalazin 500 mg	400 TMR	98,58 €	1,77 €	6,92 €	89,89 €
Tocilizumab 162 mg	12 ILO	5.403,56 €	1,77 €	305,32 €	5.096,47 €
Tofacitinib 11 mg	91 RET	3.296,59 €	1,77 €	0,00 €	3.294,82 €
Tofacitinib 5mg	182 FTA	3.296,59 €	1,77 €	0,00 €	3.294,82 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; RET = Retardtabletten; TAB = Tabletten; TMR = Tabletten magensaftresistent.					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

¹² Chloroquin ist derzeit ausschließlich als Import-Arzneimittel auf dem deutschen Markt verfügbar.

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b und c (Abatacept, Adalimumab, Baricitinib, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Sarilumab, Tocilizumab, Tofacitinib) 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. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Upadacitinib ebenfalls erforderlich.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Rituximab oder Tofacitinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab und Tocilizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen nicht erforderlich, fallen jedoch bei der Anwendung von Upadacitinib als zu bewertendes Arzneimittel regelhaft an. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹³. 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.

Insgesamt besteht für die Patientenpopulationen b und c hinsichtlich von Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sodass auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss für Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen verzichtet wird. Davon abweichend fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Upadacitinib				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Upadacitinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für	1	58,00 €	58,00 €

¹³ „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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Tocilizumab Tofacitinib	Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)			
Upadacitinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab Tofacitinib	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,04 €	16,04 €
Upadacitinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Tofacitinib	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁴	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁵	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. 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 Verwürfe, die

¹⁴ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

¹⁵ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. März 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 16. Januar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Upadacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Januar 2020 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 Upadacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2020 statt.

Am 17. Juni 2020 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 17. Juni 2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29. April 2020. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 7. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juni 2020 30. Juni 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juli 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken