

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 Filgotinib (Rheumatoide Arthritis)

Vom 15. April 2021

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 Filgotinib (Jyseleca) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	17
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	19
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	19
	2.4 Therapiekosten	19
3.	Bürokratiekosten	29
4.	Verfahrensablauf	29

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 Filgotinib ist der 15. Oktober 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 15. Oktober 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2021 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 Filgotinib 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 Filgotinib 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 Filgotinib (Jyseleca) gemäß Fachinformation

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.04.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

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 (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) 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 oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. 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 oder Upadacitinib 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, Tofacitinib und Upadacitinib

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 vier 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, für Sarilumab vom 15. Februar 2018 sowie für Upadacitinib vom 16. Juli 2020. 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.

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) ansprachen 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 ansprachen 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 (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie. Parenterales Gold hat in dieser Behandlungssituation gegenüber den vorhandenen Alternativen keinen relevanten Stellenwert. So findet parenterales Gold weder in den aktuellen Leitlinien Erwähnung, noch ist parenterales Gold derzeit auf dem deutschen Markt verfügbar. Auch D-Penicillamin wird in den aktuellen Leitlinien weder erwähnt, noch empfohlen. Darüber hinaus spielen weitere Wirkstoffe wie Ciclosporin sowie Azathioprin 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 ansprachen 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

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.

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.

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 sowie Upadacitinib jeweils 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 Baricitinib, Tofacitinib und Upadacitinib - 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 oder Upadacitinib, 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 oder Upadacitinib 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, Golimumab und Infliximab sind nur in Kombination mit MTX 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 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 Upadacitinib 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 gleichermaßen 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 Filgotinib 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 Filgotinib (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 Filgotinib 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 Filgotinib 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 Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, während für Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Begründung für Patientenpopulation b1:

Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation b1 für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Filgotinib 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 FINCH1. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Filgotinib in zwei Dosierungen mit Adalimumab und Placebo, jeweils in Kombination mit MTX.

In die Studie wurden insgesamt 1.759 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf MTX angesprochen haben. Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 3:3:2:3 auf die vier Behandlungsarme Filgotinib 200 mg + MTX (N = 477), Filgotinib 100 mg + MTX (N = 480), Adalimumab + MTX (N = 325) und Placebo + MTX (N = 477) randomisiert. Neben der Vorbehandlung mit bDMARD (ja / nein) und dem Vorliegen von Rheumafaktor oder Anti-CCP-Antikörpern wurde dabei nach geografischer Region stratifiziert. Die geplante doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase betrug 52 Wochen. Nach Studienende konnten die Patienten der Filgotinib-Studienarme ihre Therapie in einer offenen Langzeit-Extensionsstudie fortführen.

Die Patienten mussten vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation seit ≥ 12 Wochen 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. Zu prädefinierten Zeitpunkten erfolgten zudem Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Zu Woche 14 sollten Patienten mit $< 20\%$ Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Behandlungsbeginn die Studienbehandlung abbrechen. Sie wurden nach lokalem Behandlungsstandard und der Entscheidung des Prüfarztes weiterbehandelt und die Studienvsiten und Untersuchungen sollten gemäß Protokoll bis zum Studienende weitergeführt werden. Dieselben Maßnahmen galten für Patienten, die ab Woche 30 an zwei aufeinanderfolgenden Visiten $< 20\%$ Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Behandlungsbeginn erreichten. Es liegen keine Informationen dazu vor, mit welcher Therapie die Patienten nach Abbruch der Studienmedikation weiterbehandelt wurden.

Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der ACR-Kriterien um 20% (ACR 20) zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Studienarme Adalimumab + MTX und Filgotinib 200 mg + MTX relevant, da es sich hierbei um die zugelassene Dosierung für Filgotinib handelt. Davon ausgenommen ist die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung, für die eine Dosierung von 100 mg Filgotinib zugelassen wurde. Letztere ist entsprechend der Angaben der Fachinformation für Patienten > 75 Jahre ebenfalls als Anfangsdosis vorgesehen. Somit erfolgte für einen Teil der Studienpopulation keine zulassungskonforme Dosierung von Filgotinib. Darüber hinaus erfolgte in der Studie zum Teil eine Kombination von Filgotinib mit MTX und gleichzeitig weiteren csDMARDs. Ungeachtet dessen wird der Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie FINCH1 zugrunde gelegt.

Im Dossier wurden Auswertungen zu Woche 12, Woche 24 und Woche 52 vorgelegt. Zu Woche 52 wurden noch 83,8 % der Patienten mit Filgotinib 200 mg + MTX bzw. 81,8 % mit Adalimumab + MTX behandelt, so dass der vorliegenden Nutzenbewertung die finale Analyse zu Woche 52 zugrunde gelegt wird.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für die Gesamtmortalität liegen zu Woche 52 in der Studie FINCH1 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

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 52 erreichten unter Filgotinib + MTX im Vergleich zu einer Behandlung mit Adalimumab + MTX statistisch signifikant mehr Patienten eine Remission. Dieser Effekt wird allerdings bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien nicht bestätigt.

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 die klinische Remission operationalisiert über den SDAI \leq 3,3 zeigt sich zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. In der booleschen Definition zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX.

Insgesamt bestätigt für den Endpunkt Remission die Operationalisierung über die boolesche Definition nach ACR-EULAR zu Woche 52 den für die Operationalisierung als CDAI \leq 2,8 vorhandenen statistisch signifikanten Vorteil von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Auch liegen über alle Operationalisierungen hinweg Effekte in vergleichbarer Größenordnung und Richtung vor. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt Krankheitsremission ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet.

Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI \leq 10; SDAI \leq 11)

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 FINCH1 zu Woche 52 insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Filgotinib + MTX und dem Vergleichsarm Adalimumab + MTX.

Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den SDAI erhoben. Zieht man die weitere Operationalisierung SDAI \leq 11 unterstützend heran, so zeigen beide Operationalisierungen jeweils statistisch signifikante und bezüglich ihrer Größenordnung vergleichbare Effekte zugunsten von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX zu Woche 52, so dass in der Gesamtschau für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet wird.

Schmerz (VAS Verbesserung um \geq 15 mm bzw. Punkte)

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.

Für den Endpunkt zeigt sich in der Studie FINCH1 zu Woche 52 für eine Verbesserung um \geq 15 mm bzw. Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX.

Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS Verbesserung um \geq 15 mm bzw. Punkte)

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 in der Studie FINCH1 zu Woche 52 für eine Verbesserung um \geq 15 mm bzw. Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX.

Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um \geq 0,45 Punkte, 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.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei *post hoc* durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten als klinisch relevante Veränderung beim HAQ-DI anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier $\geq 0,45$ Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zeigt sich im HAQ-DI zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fatigue (Verbesserung FACIT-F um $\geq 7,8$ Punkte, 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 FACIT-Fatigue hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 4 Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI wird daher auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite (hier $\geq 7,8$ Punkte) in der vorliegenden Bewertung herangezogen.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue zeigt sich im FACIT-F zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS Verbesserung um ≥ 15 mm bzw. Punkte)

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. Da der pharmazeutische Unternehmer neben den Auswertungen zur mittleren Veränderung der EQ-5D VAS auch Analysen zur 15 % Skalenspannweite vorgelegt hat, werden letztere zur Nutzenbewertung herangezogen.

Es zeigt sich in der Studie FINCH1 zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX im Gesundheitszustand.

Gelenkstatus (druckschmerzhaft Gelenke, geschwollene Gelenke)

Für den Endpunkt „druckschmerzhaft Gelenke“ zeigt sich zu Woche 52 auf Basis der Mittelwertdifferenzen in der Studie FINCH1 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + 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.

Auch für den Endpunkt „geschwollene Gelenke“ zeigt sich zu Woche 52 auf Basis der Mittelwertdifferenzen in der Studie FINCH1 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX. Das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) der mittleren Veränderung schließt analog zu den druckschmerzhaften Gelenken einen Unterschied von < 1 Gelenk ein. Damit lässt sich analog zu den druckschmerzhaften Gelenken nicht ableiten, dass der Effekt bei den geschwollenen Gelenken klinisch relevant ist.

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 herangezogen.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei *post hoc* durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI und FACIT-F wird daher auch diese Responderanalyse in der vorliegenden Bewertung herangezogen.

Weder für den körperlichen Summenscore des SF-36, noch für den psychischen Summenscore zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX in der Studie FINCH1.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten konnten – wie von IQWiG im Anhang der Nutzenbewertung zu Filgotinib ausgeführt – im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden. Für den SF-36 kann grundsätzlich eine

Relevanzschwelle von ca. 10 Punkten als hinreichende Annäherung an die 15 %-Skalenspannweite laut IQWiG-Methodenpapier angesehen werden. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE sowie Abbruch wegen UE zeigen sich zu Woche 52 jeweils keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX in der Studie FINCH1.

Infektionen, Schwerwiegende Infektionen

Für die patientenrelevanten Endpunkte Infektionen und schwerwiegende Infektionen ergibt sich in der Studie FINCH1 zu Woche 52 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX.

Gesamtbewertung / Fazit

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, liegen für den Vergleich von Filgotinib + MTX mit Adalimumab + MTX Auswertungen der direktvergleichenden Studie FINCH1 zu Woche 52 vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 52 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität zeigen sich zu Woche 52 in der Remission in zwei der drei vorliegenden Operationalisierungen jeweils statistisch signifikante Vorteile für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, darunter auch für die Hauptanalyse der Operationalisierung einer Remission über den CDAI. Insgesamt wird für den Endpunkt Krankheitsremission ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet. Auch in der niedrigen Krankheitsaktivität ergibt sich in einer der beiden berücksichtigten Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Für die Endpunkte zum Gelenkstatus liegen Effekte zugunsten von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX vor; diese sind jedoch nicht klinisch relevant. In den weiteren Morbiditätsendpunkten Fatigue, körperlicher Funktionsstatus, Schmerzen, Gesundheitszustand und für die patientenberichtete Krankheitsaktivität ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Filgotinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX.

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

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX insgesamt zu Woche 52 keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 52 ausschließlich positive Effekte für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, denen keine Nachteile gegenüberstehen. Die positiven Effekte von Filgotinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Remission und der niedrigen Krankheitsaktivität bestätigen sich zwar weder in weiteren Morbiditätsendpunkten zur Symptomatik, noch in der Lebensqualität, werden insgesamt jedoch als bisher nicht erreichte, mehr als geringfügige 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 Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, als gering eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Mit der Studie FINCH1 liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte zur Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen als niedrig eingestuft. Innerhalb der Kategorie der Morbidität liegt bis auf die beiden Endpunkte zum Gelenkstatus für alle weiteren Morbiditätsendpunkte ein hohes Verzerrungspotential vor. Dies findet seine Begründung im hohen Anteil an Patienten, die wegen fehlender Werte oder aufgrund von Abbruch der Studienmedikation als Non-Responder gewertet wurden.

Darüber hinaus resultieren aus dem in der FINCH1-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 Remission der Fall, bei dem die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der Hauptanalyse nicht bestätigt haben.

Auch wurde für die vorliegende Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie FINCH1 der Nutzenbewertung zugrunde gelegt, obwohl nur eine Teilpopulation der Studie zulassungskonform den Vorgaben der Fachinformation entsprechend behandelt wurde. Dieser Aspekt schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse zusätzlich ein.

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

Begründung für Patientenpopulation c1:

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

Begründung für Patientenpopulation c2:

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Jyseleca mit dem Wirkstoff Filgotinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.“

Für die Nutzenbewertung wurden sechs Patientengruppen unterschieden:

Patientengruppe a1)

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, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe a2)

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, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b1)

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, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, 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 keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b2)

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, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Vergleich von Filgotinib mit Adalimumab, jeweils in Kombination mit MTX, die Ergebnisse der direkt-vergleichenden Studie FINCH1 vor.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten in der Kategorie Morbidität für die Remission und die niedrige Krankheitsaktivität zu Woche 52 jeweils statistisch signifikante Vorteile für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Für die Morbiditätsendpunkte zum Gelenkstatus liegen jeweils statistisch signifikante Effekte zugunsten von Filgotinib + MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. Für die Endpunkte Gesundheitszustand, körperlicher Funktionsstatus, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und Fatigue zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Filgotinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX.

In den Kategorien Lebensqualität sowie Nebenwirkungen lassen sich für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX zu Woche 52 jeweils keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 52 ausschließlich positive Effekte für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, denen keine Nachteile gegenüberstehen. Folglich wird für diese Patientengruppe für Filgotinib in Kombination mit MTX insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX abgeleitet.

Patientengruppe c1)

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, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 oder Upadacitinib, 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 keine

Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe c2)

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, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; 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 keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 aktueller Quellen zur Prävalenz stützen, während für die Patientenpopulationen b und c die Patientenzahlen aus den vorangegangenen Beschlüssen des G-BA im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis (zuletzt aus dem Jahr 2020⁵) 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 Jyseleca (Wirkstoff: Filgotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jyseleca-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 Filgotinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster sowie zu dem Risiko für eine beeinträchtigte Spermatogenese. Die potenzielle Wirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser potentiellen Wirkungen ist nicht bekannt. Das potentielle Risiko einer verringerten Fertilität oder Infertilität sollte vor Behandlungsbeginn mit männlichen Patienten besprochen werden.

⁵ Beschluss vom 16. Juli 2020 zu Upadacitinib.

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. März 2021).

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Filgotinib	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
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, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
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
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 ⁶	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
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, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
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

⁶ Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Rituximab	1 x an Tag 1 und an Tag 15 eines mindestens 182-Tage langen Zyklus ⁷	2	1 - 2	2 - 4
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 ⁶	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

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)⁸.

⁷ 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.

⁸ 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Filgotinib	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg
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 Patientenpopulation a					
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b					
Monotherapien					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 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
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 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
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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 - 577,5 mg	3 x 100 mg -	6,5	19,5 x 100 mg -
	7,5mg/kg KG (577,5 mg)		6 x 100 mg		39 x 100 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c					
Monotherapien					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 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
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Kombinationstherapien mit Methotrexat					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 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
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
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 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					
Filgotinib	90 FTA	3.933,30 €	1,77 €	221,35 €	3.710,18 €
Methotrexat 7,5 mg ⁹	30 TAB	33,47 €	1,77 €	1,77 €	29,93 €

⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Methotrexat 10 mg ⁹	30 TAB	41,35 €	1,77 €	2,40 €	37,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abatacept 125 mg	12 ILO	4.622,58 €	1,77 €	260,72 €	4.360,09 €
Adalimumab 40 mg	6 ILO	2.804,66 €	1,77 €	156,90 €	2.645,99 €
Baricitinib 4 mg	98 FTA	4.078,46 €	1,77 €	229,65 €	3.847,04 €
Certolizumab pegol 200 mg	6 ILO	4.827,84 €	1,77 €	272,44 €	4.553,63 €
Etanercept 50 mg ⁹	12 ILO	4.231,41 €	1,77 €	340,54 €	3.889,10 €
Golimumab 50 mg	3 ILO	5.559,73 €	1,77 €	314,24 €	5.243,72 €
Infliximab 100 mg ⁹	5 PIK	3.490,29 €	1,77 €	280,08 €	3.208,44 €
Leflunomid 10 mg ⁹	100 FTA	179,90 €	1,77 €	13,36 €	164,77 €
Leflunomid 20 mg ⁹	100 FTA	280,35 €	1,77 €	21,30 €	257,28 €
Methotrexat 7,5 mg ⁹	30 TAB	33,47 €	1,77 €	1,77 €	29,93 €
Methotrexat 10 mg ⁹	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 ⁹	300 FMR	77,96 €	1,77 €	5,29 €	70,90 €
Tocilizumab 162 mg	12 ILO	5.478,40 €	1,77 €	309,60 €	5.167,03 €
Tofacitinib 11 mg	91 RET	3.134,61 €	1,77 €	0,00 €	3.132,84 €
Tofacitinib 5mg	182 FTA	3.134,61 €	1,77 €	0,00 €	3.132,84 €
Upadacitinib 15 mg	90 RET	3.714,25 €	1,77 €	0,00 €	3.712,48 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; RET = Retardtabletten; TAB = Tabletten; FMR = Filmtabletten magensaftresistent.					

Stand Lauer-Steuer: 15. März 2021

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.

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b und c (Abatacept, Adalimumab, Baricitinib, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Sarilumab, Tocilizumab, Tofacitinib, Upadacitinib) 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 Filgotinib 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 oder Upadacitinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab und Tocilizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen nicht erforderlich, fallen jedoch bei der Anwendung von Filgotinib als zu bewertendes Arzneimittel regelhaft an. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁰. 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: Filgotinib				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Filgotinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab Tofacitinib Upadacitinib	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)	1	58,00 €	58,00 €

¹⁰ „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
	(GOP 32670)			
Filgotinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab Tofacitinib Upadacitinib	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €
Filgotinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Tofacitinib Upadacitinib	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹¹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹²	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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 Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

¹¹ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

¹² Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.

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 25. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Das Plenum hat zuletzt mit dem Beschluss zu Upadacitinib in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie in der rheumatoiden Arthritis neu festgelegt.

Am 15. Oktober 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Filgotinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Oktober 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 Filgotinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Februar 2021 statt.

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. April 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Plenum	16. Juli 2020	Letzte Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Februar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Februar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	3. März 2021 31. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken