

Tragende Gründe

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 (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	1
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.....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	21

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

Der Wirkstoff Upadacitinib (Rinvoq) wurde am 1. Februar 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 22. Januar 2021 hat Upadacitinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Januar 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Upadacitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet (Psoriasis-Arthritis) eingereicht.

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 vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

Siehe zugelassenes [neues] Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

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

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Im Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis sind folgende Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen zugelassen:

- steroidale Antirheumatika: Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): z.B. Acemetacin
- klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs): Methotrexat, Leflunomid
- biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs):
 - TNF-alpha-Inhibitoren: Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab
 - Interleukin-Inhibitoren: Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab
 - Inhibitor der T-Zell-Aktivierung: Abatacept
- zielgerichtete synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (tsDMARDs):
 - JAK-Inhibitoren: Tofacitinib, Upadacitinib
 - Phosphodiesterase-4-Inhibitor: Apremilast

zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 16. August 2018.

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tofacitinib vom 21. Februar 2019.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 18. Februar 2021.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Guselkumab vom 20. Mai 2021.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Upadacitinib ist zugelassen für Erwachsene, die auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Für diese Patienten stellt eine alleinige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Glukokortikoiden keine adäquate Therapieoption mehr dar. Auch wenn insbesondere die lokale Injektion von Glukokortikoiden ggf. bei einigen Patienten als Add-on-Therapie zur Anwendung kommt, stellen nichtsteroidale Antirheumatika und Glukokortikoide im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Therapieoption dar, weshalb beide Wirkstoffklassen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt werden.

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

Für Erwachsene, die auf eine vorangegangene konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische (csDMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt. Für diese Patienten wird gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2020)² die Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), einem Interleukin-17-Inhibitor (Ixekizumab und Secukinumab) oder einem Interleukin-12/23-Inhibitor (Ustekinumab) empfohlen.

Für Erwachsene, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden deshalb die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), die Interleukin-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

² Gossec L, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;79:700-712.

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

Für Erwachsene, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wird der Wechsel auf ein anderes bDMARD (TNF-alpha-Inhibitor, Interleukin-Inhibitor) empfohlen.

Für Erwachsene, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden daher im Rahmen eines Therapiewechsels die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), die Interleukin-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die randomisierte kontrollierte Studie SELECT-PsA 1 vor, in der Upadacitinib mit Adalimumab, jeweils allein oder in Kombination mit Methotrexat, verglichen wird.

Insgesamt wurden in dieser Studie 2 Dosierungen von Upadacitinib (15 mg und 30 mg, jeweils einmal täglich), Adalimumab und Placebo untersucht. Die 1 705 Erwachsenen wurden im Verhältnis 2:2:2:1:1 auf 2 Upadacitinib-Arme, 1 Adalimumab-Arm und 2 Placebo-Arme randomisiert. Der Arm mit 30 mg Upadacitinib sowie die beiden Placebo-Arme sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und werden daher nicht berücksichtigt.

Die Studienpopulation umfasst Erwachsene mit aktiver moderater bis schwerer Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit mindestens einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) von mindestens 12 Wochen unzureichend angesprochen hatten. Die Erwachsenen mussten ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke, eine aktive Plaque-Psoriasis (oder eine dokumentierte

Vorgeschichte derselben) und einen Wert des hoch sensitiven C-reaktiven Proteins über der oberen Normgrenze oder ≥ 1 im Röntgenbild sichtbare Knochenerosion zeigen.

Die Patientinnen und Patienten konnten begleitend zur Studienmedikation bis zu zwei weitere nicht biologische DMARDs erhalten. Upadacitinib ist jedoch lediglich als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer definiert daher eine Teilpopulation, die ausschließlich Patientinnen und Patienten umfasst, die Upadacitinib bzw. Adalimumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat erhalten haben. Im Upadacitinib-Arm verbleiben damit 355 Erwachsene, im Adalimumab-Arm 352.

Neben Methotrexat konnte auch eine Begleitbehandlung u.a. mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSARs) und oralen Kortikosteroiden erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten, die zu Woche 16 der Behandlung kein Ansprechen auf die Therapie zeigten, konnte zu diesem Zeitpunkt eine Anpassung der Begleittherapie erfolgen (Initiierung oder Anpassung der Methotrexat-Behandlung, NSARs, Schmerzmittel oder oralen Kortikosteroide). Eine Injektion von Kortikosteroiden in ein peripheres Gelenk, einen Triggerpunkt, einen Tenderpunkt, eine Bursa oder eine Entese war ebenfalls möglich.

Die vorgelegten Ergebnisse basieren auf dem aktuellsten Datenschnitt. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patientinnen und Patienten mindestens 56 Wochen behandelt worden.

Primärer Endpunkt der Studie war das Ansprechen gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) mit Verbesserung um mindestens 20 % zu Woche 12 (ACR20).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie SELECT-PsA 1 traten während des Studienzeitraums keine Todesfälle auf.

Morbidität

Minimale Krankheitsaktivität (MDA und DAPSA)

Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität liegen Ergebnisse aus zwei Operationalisierungen (Minimal Disease Activity [MDA] und DAPSA) vor. Die Berechnung der minimalen Krankheitsaktivität auf Basis des DAPSA beinhaltet im Gegensatz zum MDA die Erhebung eines Entzündungsparameters (C-reaktives Protein). Die Beurteilung des Endpunktes minimale Krankheitsaktivität erfolgt daher primär auf Basis des MDA.

Für die minimale Krankheitsaktivität erhoben über den MDA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. Dieser Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz nur in einer der drei durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien bestätigt (NRI mit Varianzkorrektur).

Für die minimale Krankheitsaktivität erhoben über den DAPSA (≤ 15) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Remission (DAPSA $\leq 3,3$)

Für den Endpunkt Remission erhoben mit dem DAPSA $\leq 3,3$ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

Druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 ≤ 1)

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

Geschwollene Gelenke (SJC66 ≤ 1)

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

Enthesitis (LEI und SPARCC)

Für den Endpunkt Enthesitis liegen Ergebnisse aus zwei Operationalisierungen vor (LEI und SPARCC). Der LEI wurde für die Indikation Psoriasis-Arthritis entwickelt und der SPARCC für die Indikation Spondyloarthritis. Die Beurteilung des Endpunktes Enthesitis erfolgt daher primär auf Basis des LEI.

Für Enthesitis erhoben über den LEI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

Für Enthesitis erhoben über den SPARCC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daktylitis (LDI)

Für den Endpunkt Daktylitis erhoben mit dem LDI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

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 Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.

Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von ≥ 4 Punkten als klinisch relevante Veränderung für den FACIT-Fatigue anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 4 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue zeigt sich weder für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte (dies entspricht 15 % der Skalenspannweite) noch für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hautsymptomatik (PASI 100-Remission, PASI 90- und PASI 75-Response)

Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI zeigt sich weder in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) noch im PASI 90- und PASI 75-Response ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus hat der G-BA in der vorliegenden Indikation beim HAQ-DI eine Responseschwelle von $\geq 0,35$ Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim FACIT-Fatigue wird daher vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite in der vorliegenden Bewertung herangezogen.

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus erhoben mit dem HAQ-DI zeigt sich sowohl für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte (dies entspricht 15 % der Skalenspannweite) als auch für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

Morgensteifigkeit (Schwere und Dauer)

Zum Symptom Morgensteifigkeit wurden Daten zur Schwere und zur Dauer erhoben. Für beide Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz der Ergebnisse wurde jeweils mittels Hedges' g überprüft. Die 95 %-Konfidenzintervalle schließen jeweils die Irrelevanzschwelle von $-0,20$ ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Axiale Beteiligung (BASDAI)

Für die axiale Beteiligung erhoben über den BASDAI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz dieses Ergebnisses wurde mittels Hedges' g überprüft. Das 95 %-Konfidenzintervall schließt die Irrelevanzschwelle von $-0,20$ ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Schmerz (Pain NRS)

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

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA)

Für den Endpunkt PtGADA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz dieses Ergebnisses wurde mittels Hedges' g überprüft. Das 95 %-Konfidenzintervall schließt die Irrelevanzschwelle von $-0,20$ ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) getrennt betrachtet. Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion werden sowohl die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite als auch die Responderanalysen mit einer Verbesserung von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht für die Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite Daten zu einer Responseschwelle von 9,4 Punkten für den PCS und 9,6 Punkten für den MCS ein.

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich jeweils sowohl auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite als auch für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

Nebenwirkungen

Gesamtraten SUEs und Abbrüche wegen UEs

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung liegt die randomisierte kontrollierte Studie SELECT-PsA 1 zugrunde, in der Upadacitinib mit Adalimumab, jeweils allein oder in Kombination mit Methotrexat, verglichen wird. Die Studienpopulation umfasst Erwachsene mit aktiver moderater bis schwerer Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit mindestens einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) von mindestens 12 Wochen unzureichend angesprochen hatten. Für die vorliegende Bewertung wurden die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie herangezogen, in der die Erwachsenen Upadacitinib bzw. Adalimumab ausschließlich als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat erhalten haben. Die Ergebnisse basieren auf dem aktuellsten Datenschnitt; zu diesem Zeitpunkt waren alle Erwachsenen mindestens 56 Wochen behandelt worden.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich jeweils in den Endpunkten minimale Krankheitsaktivität (MDA), Remission (DAPSA), Enthesitis (LEI), körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich beim SF-36 sowohl für den körperlichen als auch für den psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für eine Behandlung mit Upadacitinib im Vergleich zu einer Therapie mit Adalimumab.

In der Gesamtschau werden insbesondere die positiven Effekte von Upadacitinib auf die minimale Krankheitsaktivität (MDA), die Remission (DAPSA), den körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher und psychischer Summenscore des SF-36) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

Somit lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Adalimumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten und direktvergleichenden Studie. Zum herangezogenen Datenschnitt waren alle Erwachsenen mindestens 56 Wochen behandelt worden. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential vieler Ergebnisse auf Endpunktebene, insbesondere bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde, ist jedoch wegen eines hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden (in beiden Therapiearmen jeweils > 10 %), als hoch anzusehen. Für den HAQ-DI gilt dies zusätzlich auch wegen des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten RCT (SELECT-PsA 2) vor. Da in dieser Studie Upadacitinib nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde, lassen sich anhand dieser Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Upadacitinib.

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

Zu Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT SELECT-PsA 1 vor, in der Upadacitinib mit Adalimumab, jeweils allein oder in Kombination mit Methotrexat, verglichen wird. Zum herangezogenen Datenschnitt waren alle Erwachsenen mindestens 56 Wochen behandelt worden.

Es zeigen sich sowohl in der Endpunktkategorie der Morbidität als auch der Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die positiven Effekte von Upadacitinib insbesondere auf die minimale Krankheitsaktivität, die Remission, den körperlichen Funktionsstatus und den Gesundheitszustand sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden im Ausmaß als beträchtlich bewertet. Insgesamt verbleiben jedoch Unsicherheiten, da das Verzerrungspotential vieler Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch angesehen wird.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Adalimumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, festgestellt.

Zu Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine geeigneten Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können.

In der Gesamtschau wird kein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, festgestellt.

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).

Es werden den Angaben die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018³ sowie aus den Beschlüssen zu Secukinumab und Guselkumab aus dem Jahr 2021^{4,5} zugrunde gelegt.

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: 11. März 2021):

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

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich TB sowie zu Herpes Zoster.

3 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Ixekizumab vom 16. August 2018.

4 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Secukinumab vom 18. Februar 2021.

5 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Guselkumab vom 20. Mai 2021.

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 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.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Upadacitinib ist allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung Erwachsener mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen. Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beider Patientengruppen können ebenfalls sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für Methotrexat ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
Adalimumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab Pegol	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Golimumab	1 x monatlich	12	1	12
Infliximab	1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ixekizumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Secukinumab	1 x monatlich	12	1	12
Ustekinumab	1 x alle 84 Tage	4,3	1	4,3

Verbrauch:

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).⁶

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Certolizumab Pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Infliximab	5mg/kg	385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13	13 x 80 mg
Secukinumab	150 mg - 300 mg	150 mg - 300 mg	1 x 150 mg - 1 x 300 mg	12	12 x 150 mg - 12 x 300 mg
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

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

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	90 RET	3 714,25 €	1,77 €	0,00 €	3 712,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab ⁷	6 ILO	2 858,93 €	1,77 €	228,57 €	2 628,59 €
Certolizumab Pegol ⁷	6 ILO	2 858,93 €	1,77 €	0,00 €	2 857,16 €
Etanercept ⁷	12 ILO	2 858,93 €	1,77 €	228,57 €	2 628,59 €
Golimumab ⁷	3 IFE	2 605,68 €	1,77 €	0,00 €	2 603,91 €
Infliximab ⁷	5 PIK	3 490,29 €	1,77 €	280,08 €	3 208,44 €
Ixekizumab	3 IFE	4 175,73 €	1,77 €	0,00 €	4 173,96 €
Secukinumab 150 mg	6 ILO	5 173,49 €	1,77 €	0,00 €	5 171,72 €
Secukinumab 300 mg	3 ILO	5 173,49 €	1,77 €	0,00 €	5 171,72 €
Ustekinumab	1 ILO	5 258,42 €	1,77 €	297,03 €	4 959,62 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; RET = Retard-Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

⁷ Festbetrag

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 die Anwendung von Upadacitinib sowie für einige der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Ustekinumab) 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.

Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Upadacitinib sowie mit Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁸. 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 fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sowie hinsichtlich der Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen 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.

⁸ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
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) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €
	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁰	1	89,50 €	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Ustekinumab	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) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €

9 Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

10 Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁰	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.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 9. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. Januar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Upadacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Januar 2021 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 28. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2021 statt.

Mit Schreiben vom 8. Juni 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung (u.a. von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten) beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 22. Juni 2021 übermittelt.

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 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Juni 2021 30. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken