

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: ankylosierende Spondylitis)

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.....	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4	Therapiekosten.....	9
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14

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 (ankylosierende Spondylitis) 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 vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

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

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq) gemäß Fachinformation

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

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

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)

a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

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.

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

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. Neben Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR/NSAID) u.a. zur symptomatischen Therapie von Schmerz und Entzündung sind im Anwendungsgebiet Glukokortikoide und Biologika zugelassen. Biologika sind im Anwendungsgebiet nach einem Versagen auf konventionelle Therapien (bzw. bei Kontraindikation von NSAR) von der Zulassung umfasst. Im vorliegenden Indikationsgebiet sind dies die Wirkstoffe Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Etanercept sowie die IL17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Es liegen zwei Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet der röntgenologischen, axialen Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis) vor: für Secukinumab vom 2. Juni 2016 und für Ixekizumab vom 21. Januar 2021.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Sowohl die deutsche S3-Leitlinie² von 2019, als auch die aktuelle europäische ASAS-EULAR-Leitlinie³ von 2016/2017 sieht den evidenzbasierten Einsatz von NSAR in der konventionellen (Erstlinien-)Therapie der axSpA vor (symptomatisch oder Dauereinsatz). Nach Versagen einer Therapie mit NSAR bzw. der konventionellen Therapie wird auf Basis der vorhandenen Evidenz der Einsatz von Biologika (bDMARDs) empfohlen. Konventionelle, klassische DMARDs (u.a. MTX, Sulfasalazin, Leflunomid) sind im Anwendungsgebiet axSpA weder zugelassen, noch wird ihr Einsatz durch die vorhandene Evidenz gestützt. Die Leitlinien unterscheiden bei den

² Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-003. Version 2019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 07.04.2020].

³ ASAS-EULAR Empfehlungen: Van der Heide D et al., Ann Rheum Dis 2017;0:1-14.

Biologika zwischen den älteren TNF- α -Inhibitoren und den neueren Biologika. Innerhalb der Wirkstoffklasse der TNF- α -Inhibitoren hingegen erfolgt keine Unterscheidung bei der Therapieempfehlung; innerhalb der in Deutschland zugelassenen TNF- α -Inhibitoren erfolgt demnach keine Priorisierung. Des Weiteren liegen auch keine Head-to-Head-Vergleiche der Wirkstoffe untereinander vor, die ggf. eine Priorisierung zulassen würden; zum überwiegenden Teil fußt die Evidenz auf RCTs mit Placebo-Vergleichen.

In der Gesamtschau konzentrieren sich die Therapieempfehlungen bei der axialen Spondyloarthritis nach Versagen einer konventionellen Therapie auf den Einsatz von Biologika. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten nach Versagen einer konventionellen Therapie bzw. von NSAR nach ärztlicher Einschätzung eine Weiterführung der alleinigen konventionellen Therapie mit NSAR oder Glukokortikoiden nicht (mehr) angezeigt ist. Bei den Therapieempfehlungen wird selten explizit unterschieden zwischen der röntgenologischen und nicht-röntgenologischen Form der axSpA. Auch eine Unterscheidung nach Schweregrad der axSpA wird in der zugrunde liegenden Evidenz nicht deutlich: Weder die deutsche S3-Leitlinie², noch die EULAR-LL³ oder die EMA-Guideline⁴ unterscheiden bei ihren Empfehlungen zur axSpA nach Schweregrad. Viel mehr wird eine Therapieentscheidung im Versorgungsalltag in Abhängigkeit von der Krankheitsmanifestation (z.B. axial, peripher), dem Versagen auf Vortherapien sowie in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität getroffen. Nach Versagen einer konventionellen Therapie kommen für die Behandlung der nicht-röntgenologischen Unterform der axSpA Biologika zur Anwendung. Dem IL-17-Inhibitor Ixekizumab wurde erst kürzlich eine Zulassung in der axSpA erteilt, so dass dieser derzeit in dieser Indikation noch nicht als in der Versorgung etabliert angesehen werden kann.

Vom Anwendungsgebiet „Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben“ sind sowohl Patientinnen und Patienten umfasst, die nur unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben (sog. „Zweitlinientherapie“), als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika ansprechen (sog. „Drittlinientherapie“). Da sich diese beiden Patientenpopulationen im bisherigen klinischen Verlauf sowie in Bezug auf die Therapieempfehlungen unterscheiden, wird eine Unterteilung der Patientenpopulation a in zwei Subpopulationen a1 und a2 vorgenommen, wie sie auch in den aktuellen Leitlinien entsprechend getroffen wird.

Zu a1)

Für die Therapie der r-axSpA nach Versagen von NSAR kommen grundsätzlich alle zugelassenen TNF α -Inhibitoren sowie der seit 2015 zugelassene Interleukin-17-Inhibitor Secukinumab in Frage. Die Empfehlungen aus den neuesten, in der Indikation vorliegenden Leitlinien sehen übereinstimmend – insbesondere für Patientinnen und Patienten mit bestimmten Komorbiditäten – den Einsatz des IL17-Inhibitors Secukinumab als gleichrangige

4 EMA Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis – Adopted guideline (CPMP/EWP/4891/03 Rev.1) 12 October 2017; EMA Draft Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis - Draft (CPMP/EWP/4891/03 Rev.1) 2016.

Alternative gegenüber den bewährten TNF α -Inhibitoren. Somit kommen nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse für die „Zweitlinientherapie“ der r-axSpA die zugelassenen TNF α -Inhibitoren und Secukinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Zu a2)

Für die „Drittlinientherapie“ der r-axSpA nach Versagen eines ersten TNF α -Inhibitors bzw. IL17-Inhibitors ist die Evidenz insgesamt schwächer gegenüber der „Zweitlinientherapie“. Ungeachtet dessen erlaubt auch nach Versagen eines Biologikums die vorhandene Evidenz keine Priorisierung innerhalb der für die „Drittlinientherapie“ in Frage kommenden Wirkstoffe der TNF α -Inhibitoren bzw. des IL-17 Inhibitors Secukinumab. Vielmehr ist es von Komorbiditäten und patientenindividuellen Kriterien sowie von der Vortherapie abhängig, auf welches weitere bDMARD nach Versagen einer ersten Therapie mit einem bDMARD umgestellt wird. Vor diesem Hintergrund wird in dieser Therapielinie der aktiven, röntgenologischen axSpA derzeit ein Wechsel auf ein anderes zugelassenes und in der Anwendung etabliertes bDMARD als zweckmäßig angesehen. Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulationen (z. B. auch hinsichtlich eines Versagens auf 1 vs. >1 bDMARD) wird aufgrund fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf sowie vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers werden für die Behandlung erwachsenen Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Patientengruppe a1), TNF α -Inhibitoren (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Patientengruppe a2), wird ein Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab) als zweckmäßig angesehen.

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:

a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben,

ist der Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib keine geeignete direkt-vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

Bei der mit dem Dossier vorgelegten Studie SELECT-AXIS-1 handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine Therapie mit nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) zeigten oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen hatten. Sie wurden 1:1 auf eine Behandlung mit Upadacitinib 15 mg einmal täglich oder Placebo randomisiert. Nach 14 Wochen wurden die Patientinnen und Patienten des Placeboarms mit Upadacitinib weiter behandelt.

In dieser Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie erfolgt keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass auf Basis dieser Studie für die frühe Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen.

a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib keine direkt-vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

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:

„zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.“

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axSpA, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben;

a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axSpA, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt;

Patientengruppe a1

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axSpA, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, der Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe a2

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum - auf einen TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder einen IL17-Inhibitor (Secukinumab) - bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axSpA, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, der Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patientinnen und Patienten.

In der Gesamtschau ist die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten tendenziell unterschätzt sowie mit Unsicherheiten behaftet. Es resultiert die gleiche Patientenzahl, auf die auch in der frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab⁵ abgestellt wurde.

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.

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.

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, die nach 16 Wochen der Behandlung kein klinisches Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

⁵ Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. Januar 2021

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.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1) + a2)				
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 - 42 Tage	6,5 - 8,7	1	6,5 - 8,7
Secukinumab	1 x monatlich	12	1	12

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

Initiale Induktionsschemata bleiben generell 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.

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 a1) + a2)					
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	50 mg	12	12 x 50 mg
Infliximab	5mg/kg	385 mg	4 x 100 mg	6,5 -	26 x 400 mg
				8,7	34,8 x 400 mg
Secukinumab	150 mg -	150 mg -	1 x 150 mg -	12	12 x 150 mg
	300 mg	300 mg	2 x 150 mg		24 x 150 mg

Kosten:

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.

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekennabgabepreis)	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 €
Secukinumab	6 PEN	5 173,49 €	1,77 €	0,00 €	5 171,72 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, RET = Retard-Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 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 einige der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen a1 und a2 (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen nicht erforderlich. 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

⁷ Festbetrag

„Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Upadacitinib ebenfalls erforderlich.

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Upadacitinib Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1 und a2				
Upadacitinib Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	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 €
Upadacitinib Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €
Upadacitinib Adalimumab Certolizumab Pegol	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €

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
Etanercept Golimumab Infliximab	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 28. Juli 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.

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 Nukleinsäureanaloge möglich.

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.

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 22. Juni 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	28. Juli 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
AG § 35a	15. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 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