

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische
Dermatitis, ≥ 12 Jahre)

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16

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 20. August 2021 hat Rinvoq 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 31. August 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 atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 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 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 getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Upadacitinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.02.2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

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.

¹Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. 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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
 - Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem) und Tacrolimus (moderates bis schweres atopisches Ekzem)
 - systemische Glukokortikoide (schweres Ekzem)
 - Ciclosporin (schwere atopische Dermatitis)
 - Antihistaminika
 - Dupilumab
 - Baricitinib
 - Tralokinumab
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung UV-Therapien (UVA/NB-UVB/Balneophototherapie) in Frage, jedoch nicht die UVA1, da sie keine erstattungsfähige Therapie darstellt.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 4. September 2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 4. September 2003)
 - Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab vom 17. Mai 2018, 20. Februar 2020 und 1. Juli 2021
 - Beschluss über Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): „Balneophototherapie bei atopischem Ekzem“ vom 20. März 2020
 - Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Baricitinib vom 6. Mai 2021
 - Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tralokinumab vom 6. Januar 2022

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.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Upadacitinib als kontinuierliche Therapie angewendet wird und folglich nur bei Erwachsenen und Jugendlichen infrage kommt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.

Für die vorliegende Patientenpopulation der Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt, steht als weitere Therapieoption der Wirkstoff Dupilumab zur Verfügung. Basierend auf dem Beschluss über die Nutzenbewertung vom 17. Mai 2018 konnte Dupilumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zeigen. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurde darüber hinaus ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Dupilumab für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren festgestellt. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt Dupilumab eine adäquate Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommt, dar. Somit liegt Evidenz zum Vorteil für einen Wirkstoff vor, der sich inzwischen auch in der praktischen Anwendung bewährt hat.

Für die Wirkstoffe Baricitinib und Tralokinumab wurde bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA jeweils kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Darüber hinaus handelt es sich bei beiden Wirkstoffen um vergleichsweise neue Therapieoptionen, deren Stellenwert noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher werden Baricitinib und Tralokinumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

Auch bei einer dauerhaften bzw. kontinuierlichen systemischen Therapie können topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4 und der Calcineurin-Hemmer (TCI) Tacrolimus zusätzlich als topische Therapieoptionen für einzelne Läsionen oder in einem begrenzten Zeitraum angezeigt sein.

Bei Patientinnen und Patienten, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, stellt Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

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

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die randomisierte kontrollierte Studie Heads-Up vor, in der Upadacitinib mit Dupilumab verglichen wird.

Die Studienpopulation umfasst Erwachsene im Alter von 18-75 Jahren mit einer seit mindestens drei Jahren bestehenden mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis. Die Patientinnen und Patienten mussten einen *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (VIGA-AD) ≥ 3 , einen *Eczema Area and Severity Index* (EASI) ≥ 16 Punkte und eine betroffene Körperoberfläche von ≥ 10 % aufweisen sowie innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung unzureichend auf eine topische (TCS/TCI) oder systemische Therapie angesprochen haben. Jugendliche ab 12 Jahren waren in die Heads-Up-Studie nicht eingeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Alter und Schweregrad der Erkrankung auf den Interventionsarm (n = 348) bzw. den Vergleichsarm (n = 344) randomisiert. Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten täglich 30 mg Upadacitinib. Dies ist eine im Anwendungsgebiet zugelassene Dosierung, unter anderem für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitslast. Die ebenfalls zugelassene 15 mg-Dosierung wurde nicht untersucht. Im Vergleichsarm wurde Dupilumab entsprechend der Fachinformation verabreicht.

Als Hintergrundtherapie war während der gesamten Studiendauer eine mindestens zweimal tägliche Anwendung von Emollients vorgesehen. Topische Therapien mit TCS und/oder TCI mussten spätestens sieben Tage vor Studienbeginn abgesetzt werden. Nach ärztlichem Ermessen war eine (Wieder)aufnahme der topischen Therapie im Studienverlauf möglich. In beiden Studienarmen erhielten jeweils 24 % der Patientinnen und Patienten eine topische Rescuetherapie mit TCS und/oder TCI. Falls die Patientinnen und Patienten innerhalb von sieben Tagen auf die topische Therapie nicht ansprachen, war der Einsatz systemischer Therapien und Fototherapien möglich, dieser führte jedoch zum permanenten Abbruch der Studienmedikation (4 % im Upadacitinib-Arm und 1 % im Dupilumab-Arm).

Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war der EASI 75. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben. Endpunkte zur Lebensqualität wurden weder mit einem etablierten und validierten krankheitsspezifischen Instrument (z. B. DLQI) noch generisch (z. B. SF-36) erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand der Krankheitsschwere und Remission (erhoben mittels EASI), Juckreiz (erhoben mittels WP-NRS) und patientenberichteter Symptomatik (erhoben mittels HN-PGIS) dargestellt.

Eczema Area and Severity Index (EASI 75 und EASI 90 Response, EASI 100 Remission)

Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch die Ärztin/den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten der Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem/Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine von der Ärztin/vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch die Prüferin/den Prüfer prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.

Die Operationalisierung des EASI erfolgt anhand der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 24 jeweils eine Verbesserung des EASI-Scores um 90 % (EASI 90) bzw. 75 % (EASI 75) erreichten.

Eine EASI 75- bzw. EASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Während für den EASI 75 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht, zeigt sich für den Response-Schwellenwert EASI 90 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib.

EASI 100 bedeutet eine vollständige Remission der äußerlichen Anzeichen der atopischen Dermatitis (also eine 100 %ige Reduktion des EASI-Ausgangswertes) und wird als patientenrelevant erachtet. In der vorliegenden Studie zeigt sich hinsichtlich des EASI 100 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib.

Juckreiz (Worst Pruritus Numerical Rating Scale, WP-NRS)

Der Juckreiz wurde mittels der Worst Pruritus NRS Skala erfasst, ein Selbsterhebungsinstrument des schlimmsten Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden, wobei ein Wert von 0 keinem Juckreiz und ein Wert von 10 dem schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entspricht.

Es wird zum einen die vollständige Erscheinungsfreiheit vom Symptom Juckreiz (WP-NRS = 0) und zum anderen die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 24 betrachtet. Für beide Operationalisierungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Upadacitinib.

Patientenberichtete Symptomatik (Head and Neck-Patient Global Impression of Severity, HN-PGIS)

Der HN-PGIS ist ein patientenberichtetes Messinstrument zur Erfassung des Schweregrades der Symptome der atopischen Dermatitis im Kopf-Hals-Bereich auf einer Skala von 0 (keine

Symptome) bis 6 (kann nicht ignoriert werden und schränkt meine täglichen Aktivitäten deutlich ein). Höhere Werte gehen mit einer schwereren Symptomatik und höheren Einschränkungen der Patientinnen und Patienten einher. Für die Nutzenbewertung wird der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem HN-PGIS von 0 zu Woche 24 herangezogen. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab.

Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) und Abbrüche wegen UEs

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

Gesamtrate schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Nachteil von Upadacitinib.

Darüber hinaus liegt für die schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt bei Frauen ein statistisch signifikanter Nachteil für Upadacitinib, während sich bei Männern kein Unterschied zeigt. Die Gesamtrate an schweren UEs ist der einzige Endpunkt, für den diese Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht zu beobachten ist. Diese geschlechterspezifischen Effekte wurden in der klinischen Praxis nicht beobachtet. Daher wird die Effektmodifikation für die Nutzenbewertung nicht weiter herangezogen.

Spezifische UEs

Infektionen (SOC, UE) und schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt (schwerwiegende) Infektionen über die in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aufgetretenen (S)UEs herangezogen. Für den Endpunkt Infektionen zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Upadacitinib, für die schwerwiegenden Infektionen zeigt sich ein solcher statistisch signifikanter Unterschied jedoch nicht.

Konjunktivitis (PT, UE) und Augenerkrankungen (SOC, UE)

Für beide Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Akne (PT, UE)

Für den Endpunkt Akne (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung liegt die randomisierte kontrollierte Studie Heads-Up zugrunde, in der Upadacitinib in der 30 mg-Dosierung mit Dupilumab verglichen wird. Die Studienpopulation umfasst Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Erwachsene, für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, jeweils in den Endpunkten EASI-Verbesserung um 90 % (EASI 90), Remission (EASI 100), Juckreiz (WP-NRS 0 und Verbesserung um ≥ 4 Punkte) und patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS 0) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Damit stehen keine Daten zur Lebensqualität für die Nutzenbewertung zur Verfügung.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei der Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Nachteil für Upadacitinib, welcher jedoch die positiven Ergebnisse nicht in Frage stellt. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UEs sowohl Vorteile (Konjunktivitis und Augenerkrankungen) als auch Nachteile (Infektionen und Akne) von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

In der Gesamtschau werden insbesondere die positiven Effekte von Upadacitinib auf Juckreiz, EASI 90 und Remission (EASI 100) gegenüber Dupilumab als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß als beträchtlich eingestuft. Im Rahmen der Nebenwirkungen zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Somit lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie, in der alle Erwachsenen über 24 Wochen behandelt wurden. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die vorliegende Studie als niedrig eingestuft.

Gemäß Zulassung ist für Upadacitinib eine Dosisreduktion von 30 mg auf 15 mg möglich. In der Studie Heads-Up war eine Dosisreduktion auf 15 mg Upadacitinib bei adäquatem Ansprechen nicht vorgesehen, so dass hierfür keine geeigneten Daten vorliegen und Unsicherheiten bzgl. der Vergleichbarkeit zur Versorgungspraxis resultieren.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

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

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 15 mg die geeignete Dosis darstellt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine geeigneten Daten vor, da in der Studie Heads-Up die zulassungskonforme Dosierung von 15 mg Upadacitinib nicht untersucht wurde. Aus den placebokontrollierten Zulassungsstudien geht eine unterschiedliche Wirksamkeit von Upadacitinib in Abhängigkeit von der Dosierung

hervor. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA weist im European Public Assessment Report (EPAR) bei Betrachtung der Gesamtpopulationen der Zulassungsstudien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up darauf hin, dass sich eine Dosisabhängigkeit mit Unterschieden in den Responderraten zeigt. Aus diesem Grund lässt sich aus der Studie Heads-Up keine Aussage zum Zusatznutzen von Upadacitinib in der 15 mg-Dosierung ableiten.

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

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Jugendlichen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine geeigneten Daten vor, da in der Studie Heads-Up keine Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. Für Jugendliche ab 12 Jahren ist ausschließlich die niedrigere Dosierung von 15 mg Upadacitinib zugelassen. Da für die 15 mg-Dosierung auch bei Erwachsenen keine direkt vergleichenden Daten im Vergleich zu Dupilumab vorliegen, ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Jugendliche nicht möglich.

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 mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt
- c) Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

zu Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte doppelblinde Heads-Up-Studie vor, in der 30 mg Upadacitinib mit Dupilumab, jeweils allein

oder in Kombination mit topischen TCS und/oder TCI, verglichen wird. Die Behandlungsdauer betrug für alle Patientinnen und Patienten 24 Wochen.

Es zeigen sich in der Endpunktkategorie der Morbidität statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei der Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Nachteil für Upadacitinib, welcher jedoch die positiven Ergebnisse nicht in Frage stellt. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UEs sowohl Vorteile als auch Nachteile von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Die positiven Effekte von Upadacitinib insbesondere auf Juckreiz, EASI 90 und Remission (EASI 100) werden im Ausmaß als beträchtlich bewertet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, festgestellt.

zu Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) 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 mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 15 mg die geeignete Dosis darstellt, festgestellt.

zu Patientenpopulation c)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) 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. Für Jugendliche ab 12 Jahren ist ausschließlich die niedrigere Dosierung von 15 mg Upadacitinib zugelassen. Da für die 15 mg-Dosierung auch bei Erwachsenen keine direkt vergleichenden Daten im Vergleich zu Dupilumab vorliegen, ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Jugendliche nicht möglich.

In der Gesamtschau wird kein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten aus den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab im Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen² und Jugendlichen³, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, 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: 3. Februar 2022):

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2022).

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/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle

² Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018

³ Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Februar 2020

zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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 topischen Kortikosteroiden und/oder topischen Calcineurininhibitoren zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen zugelassen. Der Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab kann ebenfalls sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch in Kombination mit topischen Kortikosteroiden und/oder topischen Calcineurininhibitoren eingesetzt werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für die Kombinationsarzneimittel 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/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren				
	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
	Erwachsene				
	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
	oder				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	30 mg	30 mg	1 x 30 mg	365	365 x 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab	Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren < 60 kg KG				
	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
	Jugendliche und Erwachsene > 60 kg KG				
	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib 15 mg	90 RET	3 714,49 €	1,77 €	0,00 €	3 712,72 €
Upadacitinib 30 mg	90 RET	7 371,37 €	1,77 €	0,00 €	7 369,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4 337,25 €	1,77 €	244,41 €	4 091,07 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4 337,25 €	1,77 €	244,41 €	4 091,07 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; RET = Retardtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022

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 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 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 erforderlich⁴. 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/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	Quantitative Bestimmung einer <i>in-vitro</i> Interferon-gamma Freisetzung nach <i>ex-vivo</i> Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10)	1	58,00 €	58,00 €

⁴ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/11“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)			
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €
	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁵	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁶	1	89,50 €	89,50 €

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 22. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. August 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 1. September 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 29. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt.

⁵ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

⁶ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

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 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2022 1. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken