

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: Colitis ulcerosa,
vorbehandelt)

Vom 16. Februar 2023

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	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten.....	11
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Upadacitinib eingesetzt werden können.....	16
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 die 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 18. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Upadacitinib in dem Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa nach § 35a Abs. 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 6. Januar 2022 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Abs. 5b SGB V stattgegeben. Die Nutzenbewertung von Upadacitinib in dem Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa beginnt zeitgleich mit der Nutzenbewertung von Upadacitinib in dem Anwendungsgebiet aktive nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis, spätestens innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes aktive nicht röntgenologische axiale

Spondyloarthritis gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 2 VerfO, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt (4 Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa).

Am 22. Juli 2022 hat Upadacitinib die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet aktive nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis erfolgte am 27. Juli 2022. Die Zulassungserweiterungen werden 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. August 2022 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Upadacitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet „mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Upadacitinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq) gemäß Fachinformation

Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.02.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- Ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)

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. Zur Behandlung der Colitis ulcerosa (CU) kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel je nach Schweregrad der Erkrankung 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin), Glukokortikoide, Azathioprin, TNF- α -Antagonisten (Infliximab, Adalimumab, Golimumab), der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab, der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Filgotinib sowie der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod infrage. 6-Mercaptopurin besitzt in Deutschland keine Zulassung zur Behandlung der CU.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die operative Resektion stellt eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf dar, die nicht den Regelfall abbildet und für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.
- zu 3. Es liegt eine Entscheidung des G-BA zur Verordnungsfähigkeit von Escherichia coli bei Colitis ulcerosa vor. Escherichia coli wurde vom Verordnungsausschluss nach AM-RL Anlage III Nr. 22 ausgenommen. Die Verordnung von Escherichia coli Stamm Nissle 1917 ist nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin erlaubt.

Des Weiteren liegen im Anwendungsgebiet Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Wirkstoffen nach § 35a SGB V zur Behandlung der Colitis ulcerosa vor. Für den Wirkstoff Vedolizumab der Beschluss vom 8. Januar 2015, für den Wirkstoff Tofacitinib der Beschluss vom 21. Februar 2019, für den Wirkstoff Filgotinib der Beschluss vom 19 Mai 2022 und für den Wirkstoff Ozanimod der Beschluss vom 16. Juni 2022.

Zudem liegt ein Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) - 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Beschluss vom 21.10.2021) vor.

- 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 Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende Aufteilung der Patientengruppen vorgenommen:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen.
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen.

Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation, im Sinne von Patienten, die auf jegliche biologische Therapie versagt haben, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Das Anwendungsgebiet von Upadacitinib umfasst ausschließlich erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver Colitis ulcerosa. Auf Basis der systematischen Literaturrecherche lassen sich keine Empfehlungen für den Einsatz von Escherichia coli zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nach Versagen konventioneller Therapie oder einer Therapie mit Biologika ableiten.

Es wird davon ausgegangen, dass für Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor.

a) Nach Versagen einer konventionellen Therapie stehen drei TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) zur Verfügung, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit von den geltenden Leitlinien gleichermaßen unterstützt wird. Eine Über- bzw. Unterlegenheit eines bestimmten TNF- α -Antagonisten konnte nicht identifiziert werden. Die Anwendung von TNF- α -Antagonisten setzt entsprechend ihrer Zulassung voraus, dass die Patientinnen und Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin, unzureichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Das Anwendungsgebiet des Integrin-Inhibitors Vedolizumab sowie des monoklonalen Antikörpers gegen Interleukin 12/13 Ustekinumab setzt voraus, dass die Patientinnen und Patienten entweder auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Diese Therapieoptionen werden gemäß Leitlinie gleichermaßen für Patientinnen und Patienten, welche auf eine konventionelle Therapie unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen empfohlen. Eine Priorisierung einzelner Biologika ist derzeit, aufgrund fehlender umfangreicher Head-to-Head Vergleiche, nicht gegeben, so dass gemäß aktueller Empfehlungen die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab, Adalimumab,

Golimumab sowie Vedolizumab oder Ustekinumab gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen in der Therapiesituation nach Versagen einer konventionellen Therapie darstellen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungsstandards werden die Wirkstoffe Tofacitinib, Filgotinib und Ozanimod für die Patientenpopulation a) im vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

b) Nach Versagen auf eine vorhergehende Therapie mit einem Biologikum ist die Evidenz insgesamt schwach und die vorhandene Evidenz erlaubt keine Priorisierung innerhalb der in Frage kommenden Wirkstoffe. Hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit wurden keine evidenzgesicherten Angaben dazu gefunden, dass einer der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Wirkstoffe regelhaft bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa, die bereits auf ein Biologikum versagt haben, vorzuziehen ist. In dieser Therapielinie wird ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse als zweckmäßig angesehen.

Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungsstandards werden die Wirkstoffe Filgotinib und Ozanimod für die Patientenpopulation b) im vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Somit umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab, Adalimumab, Golimumab sowie Vedolizumab oder Ustekinumab oder Tofacitinib. Dabei sind jedoch der Zulassungsstatus und die Vortherapie(n) zu berücksichtigen. Die infrage kommenden Wirkstoffe sind in der Therapiesituation nach Versagen der Therapie mit einem Biologikum gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor)

unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich mit Ustekinumab über den Brückenkompator Placebo vor. Für Upadacitinib zieht er die Studien U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH und für Ustekinumab die Studie UNIFI heran.

Bei den Studien U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH handelt es sich jeweils um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Upadacitinib in verschiedenen Dosierungen mit Placebo, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa eingeschlossen wurden, welche auf eine konventionelle oder biologische Therapie nicht oder nicht adäquat ansprechen oder eine entsprechende Intoleranz aufwiesen, eingeschlossen wurden. Die Studie U-ACHIEVE umfasst eine maximal 16-wöchige Induktionsphase sowie eine 52-wöchige Erhaltungsphase für Patientinnen und Patienten, die nach 8 Wochen ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten. Patientinnen und Patienten der Studie U-ACCOMPLISH wechselten nach der 8-wöchigen Induktionsphase bei klinischem Ansprechen ebenfalls in die Erhaltungsphase der Studie U-ACHIEVE.

Bei der Studie UNIFI handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Ustekinumab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, welche auf eine konventionelle oder biologische Therapie nicht oder nicht adäquat ansprechen oder eine entsprechende Intoleranz aufwiesen. Die Studie teilt sich in eine 8-wöchige Induktionsphase und eine 44-wöchige Erhaltungsphase.

Das zu bewertende Anwendungsgebiet teilt sich je nach Vorbehandlung in die Patientenpopulationen a (konventionell vorbehandelte Patientinnen und Patienten) und b (mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten), für die der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine separaten Auswertungen nach Vorbehandlung vorlegt. Unabhängig von der fehlenden separaten Betrachtung der beiden Patientenpopulationen zeigen die vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien keine hinreichende Ähnlichkeit. Für die Studien U-ACHIEVE bzw. U-ACCOMPLISH gibt es größere Einschränkungen bei der Vor- und Begleittherapie der Colitis ulcerosa mit Immunsuppressiva im Vergleich zu der Studie UNIFI. Zu Baseline der Erhaltungsphase der Studie UNIFI wurden ca. 27 % der Patientinnen und Patienten mit Immunsuppressiva behandelt, wohingegen in der Erhaltungsphase der Studie U-ACHIEVE nur 0,4 % der Patientinnen und Patienten eine solche Therapie erhielten. Zudem verbleiben Unsicherheiten, inwieweit sich die Patienten hinsichtlich der durch den Mayo-Score abgebildeten Krankheitsschwere unterscheiden. Es ergeben sich Hinweise, dass in die Studie U-Achieve mehr Patienten mit einer höheren Krankheitsschwere eingeschlossen

wurden. Das Bestehen relevanter Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zeigt sich ebenfalls in den vorgelegten Ergebnissen der jeweiligen Brückenkomparatorarmen. So sind über mehrere Endpunkte hinweg konsistent deutlich höhere Ansprechraten in dem Placeboarm der Studie UNIFI verglichen mit dem Placeboarm der Studie U-ACHIEVE zu beobachten.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Upadacitinib relevanten Daten vor.

In der Gesamtschau ist damit für a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen und für b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen, ein Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Upadacitinib zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

In Ermangelung direkt vergleichender Daten legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich mit Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Für Upadacitinib zieht er die Studien U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH und für Ustekinumab die Studie UNIFI heran.

Unabhängig von der fehlenden separaten Betrachtung der beiden Patientenpopulationen a (konventionell vorbehandelte Patientinnen und Patienten) und b (mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten), zeigen die vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien keine hinreichende Ähnlichkeit. Für die Studien U-ACHIEVE bzw. U-ACCOMPLISH gibt es größere Einschränkungen bei der Vor- und Begleittherapie der Colitis ulcerosa mit Immunsuppressiva im Vergleich zu der Studie UNIFI. Es ergeben sich zudem Hinweise, dass in die Studie U-Achieve mehr Patienten mit einer höheren Krankheitsschwere eingeschlossen wurden. Das Bestehen relevanter Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zeigt sich ebenfalls in den vorgelegten Ergebnissen der jeweiligen Brückenkomparatorarmen.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Upadacitinib relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.

Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren.

Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.

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: 16. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Upadacitinib sollte durch in der Therapie mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

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 Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), MACE und VTE.

Die Wirkstoffklasse der Januskinase-Inhibitoren (JAK) befindet sich derzeit in einem Risikobewertungsverfahren durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA)², welches noch nicht durch eine Entscheidung der Europäischen Kommission abgeschlossen wurde. Die Aufnahme neuer Warnhinweise und

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/rinvoq-epar-product-information-approved-chmp-23-january-2023-pending-endorsement-european_en.pdf

Vorsichtsmaßnahmen in die Fachinformation ist zu erwarten. Diese sind dann entsprechend zu beachten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2023).

Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Infliximab	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ustekinumab	kontinuierlich, alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Vedolizumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation b)				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Infliximab	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Tofacitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Ustekinumab	kontinuierlich, alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Vedolizumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

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.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen³. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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	15 mg	15 mg	15 mg	365,0	365 x 15 mg
	30 mg	30 mg	30 mg	365,0	365 x 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a					
Adalimumab	40 mg	40 mg	40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
Infliximab	385 mg	5 mg / kg KG	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg

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	15 mg	15 mg	15 mg	365,0	365 x 15 mg
	30 mg	30 mg	30 mg	365,0	365 x 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation b					
Adalimumab	40 mg	40 mg	40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
Infliximab	385 mg	5 mg / kg KG	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 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. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaugabepreis)	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 €	2,00 €	149,18 €	3 563,31 €
Oder					
Upadacitinib 30 mg	90 RET	4 741,13 €	2,00 €	191,05 €	4 548,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ⁴	6 ILO	2 859,17 €	2,00 €	228,57 €	2 628,60 €
Golimumab 50 mg ⁴	3 ILO	2 605,92 €	2,00 €	0,00 €	2 603,60 €
Infliximab 100 mg ⁴	5 PIK	3 490,53 €	2,00 €	280,08 €	3 208,45 €
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	2 982,07 €	2,00 €	119,30 €	2 860,77 €
Ustekinumab 90 mg	1 IFE	5 446,71 €	2,00 €	527,61 €	4 917,10 €
Vedolizumab 108 mg	6 ILO	3 769,65 €	2,00 €	363,42 €	3 404,23 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, ILO = Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; RET = Retard-Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023

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

⁴ Festbetrag

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.

Die für das Screening auf eine Tuberkulose-Infektion regelhaft anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an, so dass auf eine Darstellung verzichtet wird.

Vor der Anwendung von Upadacitinib oder den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Tofacitinib) ist auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Upadacitinib Adalimumab Golimumab Infliximab Tofacitinib	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 32817) ⁶	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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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

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

⁶ Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.

Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Upadacitinib eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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. Juni 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 24. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Upadacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. August 2022 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 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Februar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2023 1. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken