

# TE Bwvg Beschluss 2020/9/15 W147 2221717-1

JUSLINE Entscheidung

© Veröffentlicht am 15.09.2020

## Entscheidungsdatum

15.09.2020

## Norm

ASVG §31  
ASVG §351c  
ASVG §351g  
ASVG §351h  
ASVG §351j Abs1  
B-VG Art133 Abs4  
VO-EKO §19  
VO-EKO §21 Abs1  
VO-EKO §22  
VO-EKO §23 Abs1 Z2  
VO-EKO §23 Abs2 Z5  
VO-EKO §24 Abs1  
VO-EKO §24 Abs2 Z2  
VO-EKO §24 Abs2 Z3  
VO-EKO §24 Abs2 Z5  
VO-EKO §25  
VO-EKO §26  
VO-EKO §27 Abs1  
VwGVG §24  
VwGVG §28 Abs1  
VwGVG §28 Abs4  
VwGVG §31 Abs1

## Spruch

W147 2221714-1/15E  
W147 2221715-1/15E  
W147 2221716-1/15E  
W147 2221717-1/15E

Beschluss

Das Bundesverwaltungsgericht hat durch den Richter Mag. Stephan KANHÄUSER als Vorsitzenden und die fachkundigen Laienrichterinnen Dr.in Anna BUCSICS, Mag.a Sylvia HOFINGER und Mag.a Dr.in Sabine VOGLER sowie den fachkundigen Laienrichter ao. Univ.-Prof. Dr. Peter PLACHETA über die Beschwerden der XXXX , vertreten durch Dr. Georg LEGAT, Rechtsanwalt, gegen die Bescheide des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger vom 25. Juni 2019 betreffend Aufnahme der Arzneyspezialitäten 1) XXXX , 2) XXXX , 3) XXXX und 4) XXXX , gemäß § 11 1. COVID-19-Justiz-Begleitgesetz, BGBl. I Nr. 16/2020, beschlossen:

A)

I. In Erledigung der Beschwerden werden die bekämpften Bescheide behoben und die Angelegenheiten gemäß § 28 Abs. 4 Verwaltungsgerichtsverfahrensgesetz – VwGVG, BGBl. I Nr. 22/2013 in der Fassung BGBl. I Nr. 122/2013, zur Erlassung neuer Bescheide an den Dachverband der Sozialversicherungsträger zurückverwiesen.

II. Gemäß § 351j Abs. 1 ASVG, BGBl. Nr. 189/1955 in der Fassung BGBl. I Nr. 100/2018, hat der Dachverband der Sozialversicherungsträger die Kosten des Verfahrens in der Höhe von 10 480 Euro binnen 14 Tagen ab Zustellung dieses Erkenntnisses bei sonstiger Exekution zu tragen.

B)

Die Revision ist gemäß Art. 133 Abs. 4 Bundes-Verfassungsgesetz (B-VG),BGBl. Nr. 1/1930 in der Fassung BGBl. I Nr. 22/2018, nicht zulässig.

## **Text**

Begründung:

Zu A)

Zu Spruchpunkt I.:

I. Verfahrensgang:

1. Mit Eingabe vom 30. Dezember 2018 beantragte die Beschwerdeführerin die Aufnahme der im Spruch genannten Arzneyspezialitäten (mit dem Wirkstoff Sarilumab) in den Gelben Bereich des Erstattungskodex (EKO). Die beantragten Arzneyspezialitäten wurden von der Beschwerdeführerin gemäß § 23 Abs. 2 Z 5 VO-EKO (Die beantragte Arzneyspezialität hat einen neuen Wirkstoff einer im Erstattungskodex angeführten Wirkstoffgruppe mit einheitlich definiertem Wirkprinzip) und gemäß § 24 Abs. 2 Z 5 VO-EKO (Die beantragte Arzneyspezialität hat einen wesentlichen zusätzlichen therapeutischen Nutzen für eine Untergruppe von Patienten/Patientinnen, welche für die Behandlung mit dem beantragten Mittel in Frage kommen, im Vergleich zu therapeutischen Alternativen) eingestuft. Die Aufnahme wurde schließlich mit einem Preismodell und folgender bestimmten Verwendung beantragt:

„Mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis erwachsener Patientinnen ab 18 Jahren nach Versagen von mindestens einem DMARD (disease-modifying antirheumatic drug), wobei Methotrexat in ausreichender Dosierung und ausreichender Dauer verabreicht worden sein muss. Um eine maximale Wirksamkeit zu gewährleisten, wird Sarilumab in Kombination mit Methotrexat angewendet. Sarilumab kann, im Falle einer Unverträglichkeit von Methotrexat, als Monotherapie angewendet werden. Erstverordnung und engmaschige Kontrolle durch einen Facharzt/eine Fachärztin mit Additivfach Rheumatologie oder durch Zentren, die berechtigt sind, solche auszubilden.“

2. Mit den nunmehr angefochtenen Bescheiden wies der Dachverband (vormals: Hauptverband) der Sozialversicherungsträger die Anträge nach Übermittlung vorläufiger Stellungnahmen und Befassung der Heilmittel-Evaluierungskommission (HEK) ab.

Zwar entspreche der gemäß § 23 Abs. 2 VO-EKO festgestellte Innovationsgrad der beantragten Arzneyspezialitäten den Anträgen, die aufgrund des Vergleichs der beantragten Arzneyspezialität(en) mit der/den festgestellten therapeutischen Alternativen gemäß § 24 Abs. 2 VO-EKO festgestellte Fallgruppe entspreche jedoch nicht dem Antrag.

Die von der Beschwerdeführerin beantragte Verwendung könne nicht akzeptiert werden.

Gemäß den wirtschaftlichen Vorgaben, die sich aus diesen Einstufungen ergeben würden, sei die Wirtschaftlichkeit nicht gegeben.

Daher seien die Voraussetzungen für die Anführung im Grünen Bereich des Erstattungskodex nicht gegeben und der Antrag somit gemäß § 27 Abs. 1 VO-EKO abzuweisen und die Arzneispezialitäten aus dem Roten Bereich des Erstattungskodex zu streichen gewesen.

2.1. Im Rahmen der pharmakologischen Evaluation wurde festgestellt, dass die Zuordnung und Bewertung der beantragten Arzneispezialitäten aus pharmakologischer Sicht im Kontext der verfügbaren therapeutischen Alternativen, also die Festlegung des Innovationsgrades der beantragten Arzneispezialität gemäß § 23 Abs. 2 VO-EKO, den Angaben in den Anträgen entspreche (§ 23 Abs. 2 Z 5 VO-EKO: „Die beantragte Arzneispezialität hat einen neuen Wirkstoff einer im Erstattungskodex angeführten Wirkstoffgruppe mit einheitlich definiertem Wirkprinzip“). Sarilumab sei ein Interleukin 6 (IL-6) - Inhibitor wie Tocilizumab.

2.2. Bei der Festlegung der therapeutischen Alternativen und deren Dosierung als Grundlage für die medizinisch-therapeutische Evaluation gemäß § 23 Abs. 1 Z 2 VO-EKO hielt der Dachverband zunächst fest, dass die Beschwerdeführerin selbst das Präparat Tocilizumab (XXXX) als Vergleich zur Schlüsselstärke herangezogen habe.

Zusätzlich zu dem von der Beschwerdeführerin angeführten Vergleichspräparat seien die folgenden Arzneispezialitäten zum Vergleich hinsichtlich der Schlüsselstärke heranzuziehen:

XXXX

Prinzipiell sei die Definition von Vergleichsprodukten innerhalb des Erstattungskodex (EKO) die Grundlage für die medizinisch-therapeutische Evaluation, und diese habe nicht aus rein wirkmechanistischer Sicht zu erfolgen.

Die pharmakologische Evaluation sei die Basis für die Evaluation einer Arzneispezialität, für welche die Aufnahme in den EKO beantragt werde. Das Ziel der nachfolgenden medizinisch-therapeutischen Evaluation sei es aber vor allem, den Nutzen der neuen Arzneispezialität für Patienten/Patientinnen mit der Erkrankung, für die die Zulassung bestehe, aufgrund der Zweckmäßigkeit im Vergleich zu den therapeutischen Alternativen festzustellen. Was für die Patienten/Patientinnen in der Therapie als Alternative in Frage komme, könne nicht zuletzt aus formaler Sicht, aber auch unter pharmakologischen und therapeutischen Gesichtspunkten am besten unter Berücksichtigung der Zulassung und bei indikationsbezogener Betrachtung festgestellt werden.

Neben dem von der Beschwerdeführerin angeführten IL-6-Inhibitor Tocilizumab seien im Grünen und Gelben Bereich des EKO eine Vielzahl an Arzneispezialitäten angeführt, die als therapeutische Alternativen für Patienten/Patientinnen mit rheumatoider Arthritis (RA) zur Verfügung stünden.

Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ )-Inhibitoren (Wirkstoffe: Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab pegol) hätten einen anderen Wirkansatz als die beantragten Arzneispezialitäten, würden aber ebenso wie diese eine immunsupprimierende Therapie in der Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis (RA) darstellen. Außerdem sei in einer Phase III Studie (MONARCH- Studie, Burmester et al. 2016) der TNF $\alpha$ -Inhibitor XXXX (Wirkstoff Adalimumab) als aktiver Komparator herangezogen worden. Im Antrag sei diese Studie von der Beschwerdeführerin selbst auch als Schlüsselstudie eingereicht worden.

Bei indikationsbezogener Betrachtung könne des Weiteren der T-Zell-Co- Stimmulationsmodulator XXXX (Wirkstoff Abatacept) als Vergleichsprodukt festgelegt werden. Abatacept stelle ebenso wie die beantragten Arzneispezialitäten und auch wie die TNF $\alpha$ -Inhibitoren eine weitere mögliche immunsupprimierende Therapie in der Behandlung der RA dar. Selbiges gelte für die Januskinase(JAK)-Inhibitoren [sogenannte targeted synthetic (ts) Disease-modifying anti-rheumatic drugs (tsDMARDs)] XXXX (Wirkstoff Tofacitinib) und XXXX (Wirkstoff Baricitinib). Ein Vergleich mit diesen Wirkstoffen sei daher ebenfalls naheliegend.

Sämtliche in der Folge zum Vergleich herangezogenen Produkte würden auch in den aktuellen European League Against Rheumatism (EULAR) Empfehlungen aufgelistet und als gleichwertig erachtet werden.

Zusammenfassend könne gesagt werden, dass ein Vergleich sowohl auf ATC-Code Ebene 4 als auch auf ATC-Code Ebene 3 zweckmäßig und somit geboten sei. Die Identifizierung der TNF $\alpha$ -Inhibitoren, IL Inhibitoren, T-Zell-Co-Stimmulationsmodulatoren bzw. JAK-Inhibitoren als therapeutische Alternativen sei offensichtlich zweckmäßig und geboten, weil diese Vergleiche auf einer indikationsbezogenen Betrachtung beruhen. Diese Vergleichsprodukte hätten

vergleichbare Zulassungen wie die im Spruch genannten Arzneyspezialitäten. Nicht eine nur rein mechanistische Überlegung, sondern die Zulassung, die auf klinischen Daten zur Anwendung im humanen System beruhe, sei letztendlich die Basis für die Anwendung an Patienten/Patientinnen. Somit seien zur Festlegung der therapeutischen Alternativen jedenfalls nicht ausschließlich pharmakologische, mechanistische, sondern genauso oder vielmehr noch, medizinisch-praktische Argumente (wie eine Übereinstimmung in der Zulassung oder vergleichbare Angaben zur Anwendung aus etablierten Therapieleit- und richtlinien) heranzuziehen.

Sogar die Beschwerdeführerin selbst habe ihre aktiv kontrollierte Vergleichsstudie versus einem TNF?-Blocker durchgeführt, diesen Vergleich also richtiger Weise als zweckmäßig erachtet, schon deshalb sei es zweckmäßig, diesen auch als Komparator anzuführen.

Sarilumab habe Studiendaten für die Verwendung als Monotherapie ohne Methotrexat (MONARCH-Studie, einzige Studie, in der ein Vorteil gegenüber einem aktiven Komparator für eine nicht dem Regelfall entsprechende Untergruppe gezeigt wurde). Gerade in den EULAR-Leitlinien (Smolen et al., 2017) werde die Empfehlung abgegeben, dass im Fall einer z.B. MTX (Methotrexat)-Unverträglichkeit generell IL-6 Inhibitoren oder (zielgerichtete) tsDMARDs (JAK-Inhibitoren) als Monotherapeutika verabreicht werden sollten. Eine Rangordnung der einzelnen Substanzen finde sich in der Leitlinie nicht. Das unterstreiche auch die Notwendigkeit von tsDMARDs (JAK-Inhibitoren) als besonders zweckmäßige Komparatoren.

Somit seien folgende Präparate und deren Dosierungen zum Vergleich mit den beantragten Arzneyspezialitäten herangezogen worden:

XXXX

XXXX

XXXX

2.3. Die Überprüfung der Festlegung und Quantifizierung der Gruppen von Patienten/ Patientinnen, die für die Behandlung mit den beantragten Arzneyspezialitäten in Frage kommen, und der Festlegung und Quantifizierung des Nutzens für Patienten/Patientinnen durch die Behandlung mit den beantragten Arzneyspezialitäten im Vergleich zu den therapeutischen Alternativen gemäß § 24 Abs. 1 Z 1 und 2 VO-EKO habe ergeben, dass die im Antrag angegebene Fallgruppe § 24 Abs. 2 Z 5 VO-EKO „Die beantragte Arzneyspezialität hat einen wesentlichen zusätzlichen therapeutischen Nutzen für eine Untergruppe von Patienten/Patientinnen, welche für die Behandlung mit dem beantragten Mittel in Frage kommen, im Vergleich zu therapeutischen Alternativen“ nicht nachvollziehbar sei. Zur Fallgruppe werde festgestellt: „Die beantragte Arzneyspezialität ist eine weitere Therapieoption mit gleichem oder ähnlichem therapeutischen Nutzen für Patienten/Patientinnen im Vergleich zu den im Rahmen der pharmakologischen Evaluation festgelegten Arzneyspezialitäten“ (§ 24 Abs. 2 Z 2 VO-EKO).

Nur im Vergleich zu Adalimumab könne ein Zusatznutzen gemäß § 24 Abs. 2 Z 3 VO-EKO angenommen werden („Die beantragte Arzneyspezialität hat einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen für eine Untergruppe von Patienten/Patientinnen, welche für die Behandlung mit dem beantragten Mittel in Frage kommen, im Vergleich zu therapeutischen Alternativen“).

2.3.1. Begründend wurde ausgeführt, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab in drei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten multizentrischen Studien bei über 2100 Erwachsenen untersucht worden sei. MOBILITY und TARGET seien lediglich Placebo-kontrollierte Studien gewesen, nur bei MONARCH habe es sich um eine aktiv kontrollierte Studie gehandelt. In den Studien sei eine mittelschwere bis schwere aktive RA auf Basis der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert worden.

Zusammenfassend könne gesagt werden, dass in zwei klinischen Placebo-kontrollierten Studien (MOBILITY und TARGET, Schlüsselstudie 3 und 2 im Antrag) bei Patienten/Patientinnen mit aktiver RA (nach Versagen von konventionellen DMARDs [cDMARDs] oder TNF?-Inhibitoren) gezeigt werden konnte, dass der IL-6-Inhibitor Sarilumab in Kombination mit MTX (oder anderen cDMARDs) Anzeichen und Symptome der RA verringern könne. Mit dieser Therapie könne auch das Fortschreiten der Gelenkschäden verlangsamt werden. Insgesamt sei ein Vorteil im Vergleich zu Placebo gegeben. Aktuelle klinische Daten der offenen, einarmigen EXTEND-Studie würden die generelle Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab auch über einen längeren Zeitraum (> 12 Monate) bestätigen.

Des Weiteren würden die Ergebnisse der aktiv-kontrollierten MONARCH Studie (Schlüsselstudie 1 im Antrag) auf eine

bessere Wirksamkeit für eine Monotherapie mit Sarilumab gegenüber einer Monotherapie mit dem TNF?-Inhibitor Adalimumab hinweisen, womit ein zusätzlicher Patienten-/Patientinnennutzen einer Untergruppe bei MTX-Intoleranz/Kontraindikation angenommen werden könne. Vergleichende Daten von Sarilumab und Adalimumab betreffend radiologische Progression (periphere Gelenkerstörung) würden aber nicht vorliegen, was jedoch gerade in Anbetracht des erosiv- destruirenden Verlaufes der RA von besonderer klinischer Relevanz für den Patient/die Patientin sei.

Außerdem stünden keine direkten Vergleichsdaten für eine Kombinationstherapie Sarilumab plus MTX versus Adalimumab plus MTX zur Verfügung. Dies wäre jedoch von besonderer Relevanz, da generell eine Therapie mit Biologika in Kombination mit csDMARDs aufgrund der belegten besseren Wirksamkeit empfohlen werde (Regelfall) (siehe z.B. Smolen et al., 2017, Nam et al., 2017). Ob außerdem Sarilumab im Vergleich zu anderen TNF?-Inhibitoren (in Kombination mit csDMARDs oder als Monotherapie) eine bessere Wirksamkeit aufweise, sei durch direkte Vergleichsstudien ebenfalls nicht belegt.

Das Fehlen vergleichender klinischer Daten betreffend Kombinationstherapien werde auch im Assessment report (EMA/292840/2017) diskutiert: „Unfortunately, no direct comparative data with b-DMARDs have been generated for the combination sarilumab+c-DMARD, which is expected to be the most common use of sarilumab in the clinical practice. The full appreciation of the relative benefit of sarilumab- cDMARD treatment in the context of the available therapeutic scenario was thus hampered.“

In einem Bericht des National Institute for Health and Care Excellence (NICE, publiziert am 1. November 2017) würde basierend auf den Ergebnissen einer seitens der Beschwerdeführerin durchgeführten Netzwerk Metaanalyse (NMA) Sarilumab (sowohl Mono-, als auch Kombinationstherapie bei Patienten/Patientinnen nach cDMARD-Versagen bzw. als Kombinationstherapie bei Patienten/Patientinnen nach TNF?-Inhibitor-Versagen) generell als gleichwertige Therapie zu Biologika eingestuft werden. Betreffend das Biologikum Adalimumab komme die NMA zu demselben Ergebnis wie die MONARCH-Studie (= Zulassungsstudie), in der eine bessere Wirksamkeit einer Sarilumab-Monotherapie gegenüber einer Adalimumab-Monotherapie bei Patienten/Patientinnen nach cDMARD-Versagen gezeigt worden sei.

Hierbei sei aber anzumerken, dass in der betreffenden NMA die Sarilumab-Monotherapie nur über die MONARCH-Studie mit dem restlichen Netzwerk zusammenhänge. Es sei deshalb von vornherein davon auszugehen, dass die Ergebnisse der MONARCH-Studie mit denen der NMA korrelieren.



Gegenüber dem IL-6 Inhibitor Tocilizumab könne, basierend auf den zur Verfügung stehenden klinischen Daten, am ehesten eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab angenommen werden (Details hierzu fänden sich im Assessment report EMA/292840/2017, allerdings kein Vorliegen einer Nichtunterlegenheitsstudie). In den aktuellen EULAR-Empfehlungen (Smolen et al., 2017) werde generell auf eine vergleichbare Wirksamkeit von Sarilumab und Tocilizumab hingewiesen. Selbst das Unternehmen merke an (FORMBLATT AC, 2. PHARMAKOL.EVALUATION" im Antrag), dass aufgrund desselben Wirkmechanismus keine Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit zwischen Sarilumab und Tocilizumab zu erwarten seien. In den klinischen Prüfungen habe sich eine äquivalente therapeutische Wirkung gezeigt. Hierzu verweise die Beschwerdeführerin auch auf die EULAR-Empfehlungen von Smolen et al., (2017).

Ein praktischer Unterschied in der Anwendung von Sarilumab und Tocilizumab (eine weitere Dosierung (Anmerkung: gemeint wohl: Stärke), 2-wöchiges Applikationsintervall, Verfügbarkeit als Fertigspritze und Fertigpen) wie im „FORMBLATT 3. MED.-THERAP.EVALUATION" des Antrages ausgeführt, rechtfertige jedoch keinesfalls eine höchstmögliche Einstufung nach VO-EKO von Sarilumab gegenüber Tocilizumab.

Der Stellenwert von Sarilumab im Vergleich zu anderen Biologika (z.B. Abatacept) und tsDMARDs (JAK-Inhibitoren Tofacitinib, Baricitinib) sei außerdem unklar, da es hierzu ebenfalls keine direkten Vergleichsstudien gebe. Jedenfalls könne nicht von einem Vorteil bzw. wesentlichen Nutzen für die beschwerdegegenständlichen Arzneyspezialitäten gegenüber anderen therapeutischen Alternativen ausgegangen werden, wenn hierzu keine direkten Vergleichsstudien vorliegen würden.

Es könne also gegenüber einer Monotherapie mit dem TNF?-Inhibitor Adalimumab ein einfacher Vorteil (therapeutischer Zusatznutzen) für eine Monotherapie mit Sarilumab für eine Untergruppe von Patienten/Patientinnen nachgewiesen werden, die eine Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation gegenüber MTX aufweisen würden. Klinische Studien, die Vorteile der im Spruch genannten Arzneyspezialitäten gegenüber dem IL-6- Inhibitor Tocilizumab oder gegenüber den JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib belegen würden, lägen jedoch nicht vor. Solche Studien

wären jedoch notwendig, um einen möglichen Zusatznutzen von Sarilumab beurteilen oder belegen zu können, da diese Wirkstoffe ebenfalls für Patienten/Patientinnen mit MTX-Intoleranz/Kontraindikation eingesetzt werden können. Auch in den aktuellen EULAR-Leitlinien (Smolen et al., 2017) werde die Empfehlung abgegeben, dass im Fall einer z.B. MTX-Unverträglichkeit generell IL-6- Inhibitoren oder tsDMARDs als Monotherapeutika verabreicht werden sollten, da diese vorteilhaft gegenüber anderen Biologika sein könnten. Eine Rangordnung der einzelnen Substanzen finde sich in der Leitlinie nicht.

Im Übrigen könnten alle hier genannten weiteren Wirkstoffe bei Patienten/Patientinnen nach TNF?-Inhibitor Versagen eingesetzt werden, was auch in den EULAR-Leitlinien (Smolen et al., 2017)  ohne Rangordnung der einzelnen Substanzen  empfohlen werde.

Die eingereichten Arbeiten von van der Heijde et al. (2018) und Burmester et al. (2018) seien lediglich als Poster bzw. Abstracts dem Antrag beigelegt worden und könnten somit nicht berücksichtigt werden. Der VwGH habe ausgesprochen, dass die vorgelegten Unterlagen dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen müssen und grundsätzlich nur in Peer-Reviewed-Journals und Bewertungen unabhängiger Institutionen und Behörden publizierte Daten herangezogen werden (vgl. VwGH vom 27.01.2016, Ro 2015/08/0017; ähnlich VwGH vom 06.07.2016, Ro 2016/08/0012-5). Einem Poster oder Abstract als einseitig vorgenommener Zusammenfassung einer Studie könne mangels unabhängiger Überprüfung und mangels möglicher Überprüfbarkeit durch den Hauptverband nicht die nach VO-EKO geforderte Aussagekraft zugemessen werden, sie könnten nicht als ausreichende Darstellung einer Studie und deren Daten angesehen werden.

Als Fazit könne daher festgehalten werden, dass aufgrund der vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ein Vorteil oder Zusatznutzen der beantragten Arzneispezialitäten gegenüber diversen weiteren im EKO angeführten therapeutischen Alternativen nicht als belegt angesehen werden könne. Dies gelte sowohl für die Kombinationstherapie (Sarilumab plus MTX) als auch für die Monotherapie (Sarilumab alleine). Unter der Fülle an therapeutischen Alternativen habe nur gegenüber einem einzigen Wirkstoff (Adalimumab) gezeigt werden können, dass Sarilumab (und auch hier nur in der Monotherapie) besser abschneide.

### 2.3.2. Die beantragte Verwendung, Gelber Bereich, RE1:

Mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis erwachsener Patientinnen ab 18 Jahren nach Versagen von mindestens einem DMARD (disease-modifying antirheumatic drug), wobei Methotrexat in ausreichender Dosierung und ausreichender Dauer verabreicht worden sein muss. Um eine maximale Wirksamkeit zu gewährleisten, wird Sarilumab in Kombination mit Methotrexat angewendet. Sarilumab kann, im Falle einer Unverträglichkeit von Methotrexat, als Monotherapie angewendet werden. Erstverordnung und engmaschige Kontrolle durch einen Facharzt/eine Fachärztin mit Additivfach Rheumatologie oder durch Zentren, die berechtigt sind, solche auszubilden.

werde nicht akzeptiert.

Der genannte Verwendungstext sollte für die Grüne Box als „IND“ festgelegt werden.

Begründend wurde ausgeführt, dass basierend auf den zur Verfügung stehenden klinischen Daten von einem ähnlichen Patienten-/Patientinnennutzen der beantragten Arzneispezialitäten gegenüber den angeführten therapeutischen Alternativen (TNF?- Inhibitoren, IL-Inhibitoren, T-Zell-Co-Stimulationsmodulatoralen, JAK-Inhibitoren) auszugehen sei. Versus Adalimumab (Komparator der direkt vergleichenden Studie der Beschwerdeführerin) sei ein (nicht wesentlicher) Zusatznutzen belegt.

Mit derzeitigem Stand seien seit jüngerer Zeit mehrere Präparate mit dem Wirkstoff Adalimumab im Grünen Bereich des EKO angeführt. Die Aufnahme der beschwerdegegenständlichen neuen Arzneispezialitäten in den Gelben Bereich des EKO sei nicht zweckmäßig und scheide mangels Nachweis eines wesentlichen therapeutischen Zusatznutzens durch die Beschwerdeführerin aus (vgl. § 31 Abs. 3 Z 12 lit b ASVG).

2.3.3. Eine Überprüfung und Festlegung der Validität der medizinisch-therapeutischen Angaben gemäß § 24 Abs. 1 Z 3 VO-EKO bei vorgelegten pharmakoökonomischen Studien entfalle aufgrund der medizinischen Fallgruppenzuordnung.

3. Gegen diese Bescheide richten sich die rechtzeitig eingebrachten verfahrensgegenständlichen Beschwerden, mit welchen die Bescheide in vollem Umfang angefochten werden.

3.1. In diesen wird zusammengefasst vorgebracht, dass die einzige pharmakologische Vergleichstherapie mit demselben Wirkprinzip IL-6-Rezeptorblockade gemäß § 23 Abs. 2 Z 5 VO-EKO die bereits im Gelben EKO-Bereich zur selben 4. ATC-Ebene L04AC gelistete Arzneispezialität XXXX mit dem Wirkstoff Tocilizumab darstelle.

Im Detail führt die Beschwerdeführerin hierzu aus, es sei unstrittig, dass die im Spruch genannten Arzneispezialitäten pharmakologisch nach § 23 Abs. 2 Z 5 VO-EKO einzustufen seien; einerseits werde im letzten Absatz auf Seite 189 des EMA-EPAR vom 21.04.2017 der Wirkstoff Sarilumab als neue aktive Substanz bezeichnet und festgestellt. Konstitutiv dafür sei andererseits die im Gelben EKO-Bereich unter dem ATC-Code L04AC07 bereits gelistete Arzneispezialität XXXX, die ebenso auf dem Wirkprinzip einer Blockade des Rezeptors für das Entzündungs-Signalmolekül Interleukin-6 (IL-6R) basiere.

Aus dieser unstrittigen pharmakologischen Einstufung der im Spruch genannten Arzneispezialitäten seien aber für die Auswahl der bereits EKO-gelisteten Vergleichspräparate ANDERE fachliche und rechtliche Schlussfolgerungen zu ziehen, als sie der Hauptverband im angefochtenen Bescheid irrig vorgenommen habe.

Für diese Auswahl und Feststellung der pharmakologisch heranzuziehenden Vergleichspräparate gebe es nunmehr hinreichende präjudizielle Judikatur, auf die die Beschwerdeführerin bereits im verfahrenseinleitenden EKO-Aufnahmeantrag und in der Stellungnahme vom 04.04.2019 konkret hingewiesen habe.

Diese präjudizielle Judikatur lasse sich wie folgt auffächern:

a) im „Urteil“ vom 02.02.2015 zu W123 2003537-1 habe das Bundesverwaltungsgericht im letzten Absatz vor dem Begründungsabschnitt 3.1 wengleich dort zum Preisvergleich für die gesundheitsökonomische Evaluation klargestellt, dass es nach der Formulierung des § 23 VO-EKO auf die Frage ankomme, welche Behandlung für den Patienten/die Patientin, für den/die das (zur EKO-Aufnahme) beantragte Produkt gedacht sei, bei Nichtverfügbarkeit dieses Produktes am ehesten in Betracht komme. Vergleichsbasis seien daher in jedem Fall diejenigen Arzneispezialitäten, die ohne Aufnahme des beantragten Produktes für die Behandlung der beantragten Indikation in der gleichen Gruppe von Patienten/Patientinnen bereits erstattungsfähig und aus pharmakologischer Sicht dem beantragten Wirkstoff/Wirkprinzip am ähnlichsten seien.

b) diese BVwG-Judikaturlinie sei mit dessen „Urteil“ vom 09.05.2017 zu W147 2139056-1 fortgesetzt worden. In den ersten drei Absätzen der RIS-Publikationsseite 23 dieses Urteiles habe sich das BVwG ebenfalls mit einer pharmakologischen Einstufung nach § 23 Abs. 2 Z 5 VO-EKO beschäftigt und dabei als therapeutische Alternativen nur solche Arzneispezialitäten definiert, für welche eine Behandlung der im Antragsgegenstand zutreffenden Indikationen und Patientengruppen alternativ in Frage kommen UND zusätzlich dem beantragten Produkt pharmakologisch bezüglich des Wirkprinzips so ähnlich wie möglich seien.



c) Dies habe der Verwaltungsgerichtshof/VwGH dann in seinem Erkenntnis vom 15.11.2017 zu Ro 2017/08/0013 in dessen Randziffern 26/27 noch dahingehend ergänzt, dass als therapeutische Alternativen bei der pharmakologischen Evaluation gemäß § 23 VO-EKO jene Präparate soweit zweckmäßig auszuwählen seien, deren ATC-Code bis zur 4. Ebene jenem der beantragten Arzneispezialität gleiche.

Schon aus dieser präjudiziellen Judikaturlinie zur fachlich und rechtlich gebotenen pharmakologischen Evaluation und Einstufung einer zur EKO-Aufnahme neu beantragten Arzneispezialität ergebe sich in Verbindung mit dem oben bereits zitierten Wortlaut des § 23 Abs. 2 Z 5 VO-EKO schlagend, dass NUR eine vom Wirkprinzip her gleiche oder ähnliche und bereits auf derselben 4. ATC-Ebene EKO-gelistete Arzneispezialität als pharmakologisches Vergleichspräparat herangezogen werden könne und dürfe.

Im vorliegenden Anlassfall sei es daher zwingend, dass die im Spruch genannten Arzneispezialitäten vom Wirkprinzip her ausschließlich mit der auf derselben 4. ATC-Ebene L04AC bereits im Gelben EKO-Bereich gelisteten Arzneispezialität XXXX zu vergleichen seien, deren Wirkprinzip auf einer Anbindung/Blockade der IL-6-Rezeptoren beruhe.



Demgegenüber würden die vom Hauptverband im Bescheid angeführten insgesamt fünf den Wirkstoff Adalimumab enthaltenden Arzneispezialitäten auf der primär relevanten 4. ATC-Ebene den abweichenden Code L04AB aufweisen (gleiche 3. ATC-Ebene) und würden diese auf dem unterschiedlichen Wirkprinzip der Bindung und Blockade der Rezeptoren für das alternative Entzündungs-Signalmolekül TNF? basieren.

Dass es sich dabei sowohl pharmakologisch als auch rechtlich NICHT um Vergleichspräparate für die im Spruch

genannten Arzneispezialitäten handle, erkenne wohl auch der Hauptverband selbst, weshalb er sich in seiner gegenteiligen Begründung ab dem letzten Absatz der Seite 3 des Bescheides darauf zu berufen versuche, dass die Definition von Vergleichsprodukten „nicht aus rein wirkmechanistischer Sicht zu erfolgen“ habe, sondern „am besten unter Berücksichtigung der Zulassung und bei indikationsbezogener Betrachtung festgestellt“ werden könnte. Bei einer solchen Betrachtung müsse der Hauptverband aber auch die einen wesentlichen Bestandteil der arzneimittelbehördlichen Zulassung bildende Fachinformation adäquat berücksichtigen. Dabei sei darauf zu verweisen, dass die singuläre Wirkprinzip-Spezifizierung auf Rheumatoide Arthritis  jedenfalls im Verhältnis zu Adalimumab-Präparaten  nur bei den im Spruch genannten Arzneispezialitäten gegeben sei, während XXXX eine etwas breitere RA-Indikation aufweise.



Damit verlasse der Hauptverband aber die von ihm selbst (als Verfasser und Erlasser der VO-EKO) textierte wirkstoff- und wirkprinzipbezogene pharmakologische Evaluationskala des § 23 Abs. 2 VO-EKO und berücksichtige auch nicht die oben dargestellte präjudizielle Judikaturlinie zur Auswahl pharmakologischer Vergleichspräparate.

Vielmehr versuche der Hauptverband mit seiner (fachlich und rechtlich) unzulässigen und das unterschiedliche Wirkprinzip gänzlich ausblendenden Erweiterung der pharmakologischen EKO-Vergleichspräparate auch auf die Adalimumab-haltigen Arzneispezialitäten, deren aktuelle Listung im Grünen EKO-Bereich zu günstigeren Preisen gesundheitsökonomisch zu nützen.

Von einer bloß indikationsbezogenen Betrachtung sei im § 23 Abs. 2 VO-EKO keine Rede, und es müsse als offener Widerspruch bezeichnet werden, wenn sich der Hauptverband bei der Auswahl der Vergleichspräparate auf eine „Berücksichtigung der (arzneimittelbehördlichen) Zulassung“ berufe, diese aber dann für die im Spruch genannten Arzneispezialitäten bei der medizinisch-therapeutischen Evaluation bis hin zu den Zulassungs-Schlüsselstudien kritisch hinterfrage und hinsichtlich deren Ergebnisse  insbesondere auch gegenüber dem CHMP-EPAR für die EU-zentrale EMA-Zulassung  abwertend relativiere.

Zusammenfassend sei die vom Hauptverband vorgenommene Erweiterung der pharmakologischen Vergleichsprodukte auf die im Grünen EKO-Bereich gelisteten, der abweichenden 4. ATC-Ebene L04AB angehörenden, auf dem anderen Wirkprinzip TNF?-Rezeptorhemmer beruhenden und (insbesondere aus gesundheitsökonomischen Gründen) einen anderen Wirkstoff aufweisenden Arzneispezialitäten, fachlich und rechtlich unzulässig.

### 3.2. Zur Aussage- und Beweiskraft des der arzneimittelbehördlichen Zulassung zugrundeliegenden CHMP-EPAR:

Bei der Entscheidung über die Aufnahme in den Erstattungskodex seien für alle Arzneispezialitäten gemäß § 351d Abs. 1 letzter Satz ASVG und § 22 VO-EKO dieselben Prüfmaßstäbe anzulegen. Wenn daher  wohlverstanden unpräjudiziell  für die Zwecke dieser Beschwerde als Arbeitshypothese zugrunde gelegt werde, dass der Hauptverband im Zuge der EKO-Evaluation die Beurteilung insbesondere der Wirksamkeit einer Arzneispezialität durch die Arzneimittel-Zulassungsbehörde selbst kritisch nachprüfen könne, so müsse dies in gleichheitskonformer Weise auch für alle anderen zu Vergleichszwecken herangezogenen Arzneispezialitäten gleichermaßen gelten.

Den im Spruch genannten Arzneispezialitäten liege im Rahmen der zentralen EU-Zulassung insbesondere der EMA-EPAR vom 21.04.2017 (zur Zahl EMA/292840/2017) zugrunde, der in immerhin 189 Druckseiten eine detaillierte wissenschaftliche Darstellung und Diskussion des auch im hier vorliegenden EKO-Aufnahmeverfahren maßgeblichen aktuellen Standes der Wissenschaft zu Aspekten der Qualität, der Vor-Klinik, der Klinik, der Wirksamkeit, der Sicherheit und der notwendigen Pharmakovigilanz enthalte, die dann Grundlage eines detaillierten Nutzen-/Risiko-Kalküls für diese Arzneispezialitäten darstelle und in eine positive Empfehlung hinsichtlich der arzneimittelbehördlichen Zulassung durch die EU-Kommission gemündet habe.

Für die hier vorliegende Beschwerde könnten aus dieser einstimmigen Empfehlung folgende wesentliche Feststellungen entnommen werden:

- ? detailliertes Wirkprinzip der im Spruch genannten Arzneispezialitäten als IL-6-Rezeptorhemmer (Seite 34/obere Hälfte),
- ? vorteilhafter Vergleich für Sarilumab gegenüber Adalimumab (Seite 149/oben in Verbindung mit Seite 155/ Mitte),
- ? Darstellung der verschiedenen Therapien von Rheumatoider Arthritis/RA mit der Anmerkung, dass diesbezüglich unverändert ein unerfüllter medizinischer Bedarf („unmet medical need“) an alternativen und effektiven Therapien



bestehe. Es bestehe Evidenz, die für auf anti-TNF $\alpha$ -Therapien nicht ansprechende oder darauf intolerante RA-Patienten/Patientinnen einen klinischen Vorteil aus dem Wechsel zu einer vom Wirkprinzip her unterschiedlichen Arzneispezialität („mechanistically different drug“) annehmen lasse (Seite 178/unten und Seite 179/oben),

? Überlegenheit von Sarilumab gegenüber Adalimumab bei den wesentlichen RA-Kriterien (Seite 180/vorletzter Fettpunkt),

? auch klinisch relevanter klar vorteilhafter Effekt einer Sarilumab-Monotherapie gegenüber einer Adalimumab-Monotherapie bei allen gemessenen (RA-) Endpunkten (Seite 184/unten),

? Berücksichtigung der fehlenden direkten Vergleichsdaten für Sarilumab und cDMARD mit einer deshalb vorgenommenen Indikations-Einschränkung (Seite 185/obere Hälfte), aber

? dessen ungeachtet Aufrechterhaltung des allgemeinen positiven Nutzen-/Risiko-Kalküls der im Spruch genannten Arzneispezialitäten in der Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver Rheumatoider Arthritis (Zusammenfassung in EPAR-Zif.3.7.2 auf den Seiten 186/oben bis Seite 188/Mitte), mit Darstellung der wichtigsten vorteilhaften Effekte (Seite 186/letzter Absatz und Seite 187/erster Absatz);

All diese verfahrensrelevanten einhellig-positiven Beurteilungen des EMA-CHMP habe der Hauptverband nicht berücksichtigt, sondern sich in den angefochtenen Bescheiden vom 25.06.2019 diesbezüglich einzig auf ein aus seinem Zusammenhang gerissenes Teilsatz des EMA-EPAR berufen.

Wegen dieser fehlenden Berücksichtigung leide der angefochtene Bescheid daher sowohl an Rechtswidrigkeit infolge Verletzung von Verfahrensvorschriften als auch an Rechtswidrigkeit infolge unrichtiger rechtlicher Beurteilung.

3.3. Zum diesbezüglichen Vorhalt des Hauptverbandes auf Seite 4 /Mitte der angefochtenen Bescheide, dass die Beschwerdeführerin selbst in der eingereichten „MONARCH-Studie“ von Burmester et al./2016 als aktiven Komparator den TNF $\alpha$ -Inhibitor XXXX mit dem Wirkstoff Adalimumab herangezogen hätte, habe die Beschwerdeführerin bereits konkret Stellung bezogen. Die Einbeziehung dieses alternativen Wirkstoffes und des alternativen Wirkprinzips in diese MONARCH-Studie habe vor allem dem Zweck und Nachweis gedient, dass dadurch ein Wirkprinzip-Vergleich möglich geworden sei, also die Abklärung einer weiteren ärztlichen Therapieoption, falls TNF $\alpha$ -Inhibitoren nicht wirksam seien oder nicht vertragen würden (auf Seite 6 / untere Hälfte des EKO-Sonderdokuments treffend mit den beiden unterschiedlichen englischsprachigen Ausdrücken „switching vs. cycling“ beschrieben).

Die Beschwerdeführerin habe dabei sowohl auf den Bedarf an unterschiedlichen Wirkstoffklassen zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis als auch auf die umfassende Darstellung des Wirkmechanismus der im Spruch genannten Arzneispezialitäten hingewiesen (Schlussfolgerungen in der Studie von Raimondo et al./2017, Seite 1600/rechte Spalte, mit insgesamt 104 Referenzen über ausgewertete klinische Studien). Ferner habe sie vorgetragen, dass bei nicht ausreichender Wirksamkeit eines TNF $\alpha$ -Blockers eine Umstellung auf ein anderes Therapieprinzip empfohlen werde (Bonafede et al./2016 auf Seite 713 / rechts Mitte, mit 36 Referenzen UND Chastek et al./2017 auf Seite 472 / links Mitte, mit 46 Referenzen UND Kim et al./2014 auf Seite 7 / rechts oben, mit 42 Referenzen).



Ergänzend verweise die Beschwerdeführerin auf die vom Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz/BMASGK gestaltete Internet-Homepage, [www.gesundheit.gv.at](http://www.gesundheit.gv.at). Unter dem dort am 22.07.2019 abgefragten und das Urheberdatum 2019 aufweisenden Link „Krankheiten/Bewegungsapparat/Rheuma/Rheumatoide Arthritis: Therapie“ finde sich ein Unterabschnitt „Medikamentöse Therapie“. Darin würden die zum Einsatz kommenden zwei Gruppen der sogenannten DMARDs aufgelistet, wobei sich darunter sowohl der Wirkstoff „Adalimumab“ als auch das Wirkprinzip „IL-6-(Interleukin-6)-Blocker (Tocilizumab)“ vorfinde. Dazu folge dann im letzten Absatz dieser Darstellung folgender Satz: „Wenn mit einer Basistherapie nach drei bis maximal sechs Monaten das Therapieziel nicht erreicht wird, muss die Behandlungsstrategie gewechselt werden.“

Dass insbesondere eine derartige weitere Therapieoption für sich bereits einen medizinisch-therapeutischen Vorteil für verschreibende Ärzte/Ärztinnen und betroffene Patienten/Patientinnen (bei sonstigem Therapieversagen) darstelle, ergebe sich unzweideutig schon aus der Formulierung des § 24 Abs. 2 Z 2 VO-EKO.

Aus diesen obigen Gründen würden sich daher die sonstigen Ausführungen des Hauptverbandes zur Begründung seiner erweiterten Auswahl von pharmakologischen EKO-Vergleichspräparaten als fachlich und rechtlich verfehlt erweisen, weil eben eine Erweiterung auf ein anderes Wirkprinzip NICHT „zweckmäßig“ und daher eine Einbeziehung von Vergleichspräparaten auf der abweichenden 3. ATC-Ebene solcherart auch NICHT „geboten“ sei. Es bleibe daher

beim Grundsatz des § 23 Abs. 1 Z 2 VO-EKO, dass Vergleichspräparate Wirkstoff- und wirkprinzip-bezogen auf Basis der vierten Ebene des ATC-Codes festzulegen seien, was im vorliegenden Zusammenhang EINZIG auf die ins Treffen geführte, wirkprinzip-identische und auf derselben 4. ATC-Ebene L04AC bereits im Gelben EKO-Bereich gelistete Arzneispezialität XXXX zutreffe.

3.4. Zu dem vom Hauptverband auf Seite 5 des angefochtenen Bescheides eingefügten Ablaufdiagramm aus den EULAR-Richtlinien/2016 update (Publikation von Smolen et al. 2017, aber mit Fachzeitschrift-Eingang am 22.10.2016) werde ausgeführt, dass schon aus diesem zeitlichen Ablauf klar ersichtlich sei, dass die erst am 23.06.2017 durch die EMA-zentral zugelassenen Arzneispezialitäten der Beschwerdeführerin darin noch keine Berücksichtigung gefunden haben könnten.

Die erfolgte Einbindung der Vergleichs-Arzneispezialität XXXX (mit demselben Wirkprinzip IL-6R) sei deshalb nicht abschließend aussagekräftig, weil  ausweislich der insgesamt 186 Referenzen ausweisenden EULAR-Richtlinie/update 2016  die von der Beschwerdeführerin im EKO-Sonderdokument konkret zum Nachweis der pharmakologischen Vorteilhaftigkeit der im Spruch genannten Arzneispezialitäten sowie dieser weiteren unterschiedlichen Therapieoption ins Treffen geführten Fachartikel darin NICHT zitiert und daher auch NICHT berücksichtigt worden seien.

Dessen ungeachtet müsse aber für die Zwecke dieser Beschwerde festgehalten werden, dass die EULAR-Richtlinien/2016 update in ihrem RA-Behandlungspfad mit stufenweiser Therapieanpassung als Phase III festhalten, dass bei Versagen wegen mangelnder Effizienz und/oder Toxizität in (Behandlungs-)Phase II ein Wechsel des bislang eingesetzten bDMARDs oder tsDMARDs und dessen Ersetzen durch ein anderes derartiges DMARD empfohlen werde, wie den damals einzig EMA-zugelassenen Wirkstoff Tocilizumab/ XXXX .



Daher würden diese EULAR-Richtlinien sehr wohl (auch) den Wechsel auf IL-6-Rezeptorhemmer empfehlen, wobei für den vorliegenden Beschwerdefall in Kombination zusätzlich zu berücksichtigen sei, dass die im Spruch genannten Arzneispezialitäten gegenüber XXXX sowohl einen medizinisch-therapeutischen Vorteil als auch einen substantiellen gesundheitsökonomischen Vorteil aufweisen würden.

Zu dem vom Hauptverband entgegengehaltenen Einwand, dass aus dem EULAR-Ablaufdiagramm keine Rangordnung der einzelnen Alternativ-Wirkstoffe bei Versagen von bDMARDs hervorgehe, führte die Beschwerdeführerin aus, dass die EULAR-Richtlinien auch in ihrer Fassung „update 2016“ KEINE abschließenden beweiskräftigen Aussagen zur Frage einer Rangordnung von Alternativtherapien bei bDMARD-Versagen enthielten.

Dazu führt die Beschwerdeführerin folgende gegenteilige Argumente ins Treffen:

Mit Ausnahme der Referenzen 155-157 aus dem Jahr 2017, die aber jeweils IL-6R oder Tocilizumab NICHT betreffen würden, fänden sich unter den EULAR-Referenzen sonst nur Zitate aus dem Jahr 2016 oder früher. Bemerkenswert sei aber immerhin, dass sich unter diesen insgesamt 186 EULAR-Referenzen NICHT die Studien von Kim et al./2014, von Savio et al./2015 und von Bonafede et al./2016 befänden, obwohl diese thematisch unmittelbar einschlägig seien.

Die gleiche thematische Einschlägigkeit gelte auch für die von Genovese, Fleischmann et al./2015 publizierten Ergebnisse einer einschlägigen Phase-III-Studie zu Sarilumab und die von Boyapati et al./2016 publizierte Biomarker-Studie MOBILITY zu Sarilumab und MTX; beide letztgenannten Publikationen seien dem EKO-Aufnahmeantrag als Schlüsselstudien angeschlossen und EKO-relevant ausgewertet.

Wenn alle diese oben erwähnten einschlägigen Publikationen in den EULAR-Referenzen KEINEN Niederschlag gefunden hätten, seien sie daher auch bei der Abfassung der EULAR-Richtlinien/2016 update nicht berücksichtigt und nicht ausgewertet worden. Zwar werde im einleitenden Abstract-Absatz dieser EULAR-Publikation der Wirkstoff Sarilumab erwähnt, was aber  insoweit zutreffend  auf Publikationsseite 10/rechte Spalte-oben dahingehend relativiert werde, dass damals Sarilumab noch nicht zugelassen gewesen sei („not approved at the present time“). Es werde lediglich die Auffassung der EULAR-Arbeitsgruppe referiert, dass Sarilumab mit Tocilizumab insgesamt ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit besäßen.

Schon aus diesen zeitlich-sachlichen Gründen vermögen daher die zitierten EULAR-Richtlinien/2016 update noch keine abschließende Beurteilung der Rangordnung einer Alternativtherapie zu vermitteln. Es verdiene aber festgehalten zu werden, dass in Tabelle 2 dieser EULAR-Richtlinien unter der Überschrift „The 2016 EULAR updated recommendations“ folgende Empfehlungen-Z 9 aufscheine:

„bDMARDs and tsDMARDs should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs“, wobei über die Fußnote 2 auch der Wirkstoff Sarilumab in diese Vorteilhaftigkeit einbezogen wird, sobald er arzneimittelbehördlich zugelassen ist („once approved“).

Dabei würden die EULAR-Richtlinien über deren Publikations-Seite 10 auf den Artikel von Nam et al./2017, den der Hauptverband im ersten Fettpunkt der Seite 27 des angefochtenen Bescheides auch selbst zitiere, verweisen. Daraus ziehe der Hauptverband aber NICHT folgende gebotene Schlussfolgerungen:

Auf Publikationsseite 1110/rechte Spalte-oben, werde unter der Überschrift „New biological DMARDs“ dargelegt, dass neue bDMARDs wie der IL-6-Rezeptorhemmer Sarilumab nachhaltig Überlegenheit im klinischen Ansprechen versus Placebo gezeigt hätten. Ferner habe die in Fußnote 44 referenzierte Studie für Sarilumab auch eine Wirksamkeit von Sarilumab bei Patienten/Patientinnen gezeigt, die früher mit anderen bDMARDs behandelt worden seien. Auf Publikationsseite 1111/linke Spalte-vierter Absatz werde dargestellt, dass neue klinische Prüfungen an Patienten/Patientinnen, bei denen zuerst TNF-Hemmer ergebnislos verwendet worden seien, gezeigt hätten, dass ein Wechsel zu einem zweiten bDMARD Sinn mache (switching to a second bDMARD „makes sense“).

Da die EMA-zentrale Zulassung der im Spruch genannten Arzneispezialitäten erst am 23.06.2017 erfolgt sei, würden daher auch den vorgelegten Schlüsselstudien für das arzneimittelbehördliche EMA-Zulassungsverfahren jedenfalls im Verhältnis zu den EULAR-Richtlinien/2016 update für das vorliegende EKO-Ermittlungsverfahren besondere und insoweit vorrangige Bedeutung zukommen.

Zusammenfassend vertrete die Beschwerdeführerin die Auffassung,

- a) dass die Sarilumab-Wirkstoffklasse der Interleukin-6-Rezeptorhemmer sehr wohl bei Versagen von anderen DMARDs wegen deren mangelnder Effizienz und/oder Toxizität in Behandlungs-Phase II als insgesamt vorteilhafte Alternative empfohlen werde.
- b) dass die Aufzählung der in Phase III des EULAR-Behandlungspfades erwähnten Wechsel-Alternativen schon deshalb keine Anwendungs-Rangordnung wiedergeben könnten (was vom Hauptverband als Zeichen deren Gleichwertigkeit tatsachenirrig verkannt werde), da diese Wechsel-Alternativen von den in den Phasen I/II angewendeten Vor-Therapien abhängen würden.
- c) dass im verfahrensgegenständlichen EKO-Aufnahmeverfahren schon allein die Tatsache für einen Anwendungs-Vorrang des bereits EKO-gelisteten IL-6-Rezeptorhemmer Tocilizumab spreche, dass dieser wirkprinzip-identen Wirkstoff vom Hauptverband bereits in den Gelben EKO-Bereich aufgenommen worden sei und dies definitionsgemäß insbesondere bei Anwendung gleicher Prüfmaßstäbe einen wesentlichen zusätzlichen therapeutischen Patienten-/Patientinnen-Nutzen verbriefe.
- d) dass der Hauptverband in der Begründung seiner angefochtenen Bescheide aus den EULAR-Richtlinien nur selektiv und teilweise erkennbar unter „Anpassung deren Aussagen an seine Begründungs-Bedürfnisse“ zitiere, also beispielsweise die obige Empfehlungs-Ziffer 9. in Tabelle 2 der EULAR-Richtlinien/ 2016 update gänzlich ausblende.
- e) dass mit den zur EKO-Aufnahme beantragten Arzneispezialitäten aufgrund des verbindlich angebotenen besonderen Preismodells eine um XXXX Alternative zu der bereits in den Gelben EKO-Bereich aufgenommenen, wirkprinzip-identen Arzneispezialität XXXX zur Verfügung stünde.
- f) dass solcherart der Hauptverband wegen unterlassener Nutzung des Einsparungspotentials ( XXXX ) gegen die gesetzliche Vorgabe zum sparsamen Einsatz seiner Pflichtbeitrags-Mittel verstoße.

3.5. Selbst im (unzulässigen) Vergleich zu einer Therapie mit XXXX /Adalimumab biete die beschwerdegegenständliche Arzneispezialität entsprechend den Feststellungen im arzneimittelbehördlichen EMA-EPAR vom 21.04.2017 bei wesentlichen primären und sekundären Endpunkten einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil.

3.6. Die beschwerdegegenständlichen Arzneispezialitäten böten zur wirkprinzip-identen Vergleichs-Arzneispezialität XXXX jedenfalls eine weitere ärztliche Therapieoption, was zunächst nach § 24 Abs. 2 Z 2 VO-EKO jedenfalls einen quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten/Patientinnen darstelle, weil der Einsatz einer Therapiewechsel-Alternative in EULAR-Phase III vom Versagen einer bestimmten Vor-Therapie in EULAR-Phase II abhängig sei.

3.7. Aus dem in § 351d Abs. 1 letzter Satz ASVG und § 2 Abs. 1 VO-EKO vorgegebenen Grundsatz der Gleichbehandlung

aller EKO-gelisteten Arzneypezialitäten sei hier aber vorrangig der Umstand der wesentlichen Innovation/des wesentlichen zusätzlichen therapeutischen Patienten/Patientinnen-Nutzens des einheitlich definierten Wirkprinzips der Interleukin-6-Rezeptorhemmer zu beachten, weil insoweit auf die bereits im Gelben EKO-Bereich gelistete Vergleichs-Arneypezialität XXXX /Tocilizumab mit demselben Wirkprinzip abzustellen sei.

3.8. Die beschwerdegegenständlichen Arzneypezialitäten seien insbesondere aufgrund des fristgerecht angebotenen Preismodelles vom XXXX im Vergleich zu XXXX als der pharmakologisch relevanten Vergleichstherapie in jedem Fall eine wirtschaftlich XXXX , empfehlenswerte Alternative.

3.9. Die angefochtenen Bescheide des Hauptverbandes vom 25.06.2019 seien daher aufzuheben und beschwerdegegenständliche Arzneypezialitäten mit der angebotenen Verschreibungsregel und mit dem angebotenen Preismodell antragsgemäß in den Gelben Bereich des Erstattungskodex aufzunehmen.

4. Mit 13. August 2019 übermittelte der Dachverband seine Stellungnahme zur Beschwerde.

5. Zu dieser Stellungnahme des Dachverbandes replizierte die Beschwerdeführerin mit Schriftsatz vom 12. November 2019, wozu der Dachverband wiederum mit Schreiben vom 28. Jänner 2020 Stellung bezog.

6. Mit Schreiben vom 10. Juni 2020 wurde den Verfahrensparteien mitgeteilt, dass eine Anberaumung einer mündlichen Beschwerdeverhandlung auf Grund der gesetzten Maßnahme im Zuge der COVID-19-Pandemie nicht stattfinden könne. Unbeschadet des Antrags der Beschwerdeführerin auf Durchführung einer mündlichen Beschwerdeverhandlung wurden die Verfahrensparteien im schriftlichen Wege aufgefordert, an den notwendigen Ermittlungen mitzuwirken und folgende Fragen zu beantworten:

„Frage an beide Verfahrensparteien:

Wird folgende Feststellung außer Streit gestellt?

Sarilumab ist ein monoklonaler Antikörper (MAB). Es wird in gentechnisch modifizierten CHO-Zellen (Chinese Hamster Ovary Cells, d.h. Säugetierzellen, die glykosylieren können) hergestellt.

Sarilumab bindet an Interleukin-6 Rezeptoren und blockiert die Wirkung von Interleukin-6. IL-6 ist ein Zytokin, der aus 184 Aminosäuren besteht und durch viele verschiedene Zelltypen (u.a. durch Monozyten und Makrophagen) bei Entzündung, Infekte oder Krebs produziert wird. Die Konzentrationen sind normalerweise im pg/mL Bereich, können aber bei Sepsis mcg/mL Bereich erreichen.

Sowohl Tocilizumab als auch Sarilumab binden spezifisch an den IL6-Rezeptor.

Sowohl IL-6 als auch TNF $\alpha$  sind proinflammatorische Zytokine; sie wirken durch Bindung an membranständige Rezeptoren, während die JAK-Inhibitoren (Baricitinib/Tofacitinib) weiter downstream (intrazellulär) angreifen.

Frage an beide Verfahrensparteien:

Wird daher auch außer Streit gestellt,

- dass es sich bei dem „definierten Wirkprinzip“ um die Hemmung der Interleukin-6-Wirkung handelt und dies auch das Wirkprinzip von Tocilizumab ( XXXX , im Gelben Bereich des EKO angeführt) ist?

- dass die Festlegung des Innovationsgrades gemäß § 23 Abs. 2 VO-EKO nach Ziffer 5 „Die beantragte Arzneypezialität hat einen neuen Wirkstoff einer im Erstattungskodex angeführten Wirkstoffgruppe mit einheitlich definiertem Wirkprinzip“ zu erfolgen hat?

1. Festlegung der therapeutischen Alternativen:

Die Beschwerdeführerin sieht einzig und allein XXXX als zulässiges Vergleichsprodukt an, weil dies den beschwerdegegenständlichen Arzneypezialitäten hinsichtlich des Wirkprinzips am ähnlichsten ist.

Der Dachverband zieht hingegen weitere Wirkstoffe (neben Tocilizumab) für die Festlegung der therapeutischen Alternativen gemäß § 23 Abs. 1 Z 2 VO-EKO heran, nämlich die TNF $\alpha$ -Blocker Adalimumab, Etanercept, und Infliximab aus dem Grünen Bereich, sowie Golimumab und Certolizumab pegol (ebenfalls TNF $\alpha$ -Blocker), Abatacept und die JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib aus dem Gelben Bereich.

§ 23 Abs. 1 VO-EKO lautet

„§ 23. (1) Ziel der pharmakologischen Evaluation ist:

1. Die Zuordnung und Bewertung der beantragten Arzneispezialität aus pharmakologischer Sicht im Kontext der verfügbaren therapeutischen Alternativen,
2. Die Festlegung der therapeutischen Alternativen und deren Dosierung als Grundlage für die medizinisch-therapeutische Evaluation. Soweit zweckmäßig sind dabei therapeutische Alternativen mit der gleichen oder praktisch gleichen Darreichungsform auf Basis der vierten Ebene des ATC-Codes festzulegen.“

Frage an beide Verfahrensparteien:

Schließen sich die Verfahrensparteien der Rechtsansicht an, dass es zweckmäßig und rechtmäßig sein kann, bei der Festlegung der therapeutischen Alternativen die vierte ATC-Ebene zu verlassen?

Frage an die Beschwerdeführerin:

Mit Antragstellung wurde die MONARCH Studie vorgelegt, welche mit Adalimumab, einem Wirkstoff mit einem anderen ATC-Code auf Ebene 4, durchgeführt wurde. Bei dieser Studie handelte es sich um eine Phase-3-Studie, mit dem Ziel, die Überlegenheit einer Monotherapie mit Sarilumab (ATC L04AC14, Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen, Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren) gegenüber einer solchen mit Adalimumab (ATC L04AB04, Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen, Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor? – Inhibitoren) nachzuweisen (siehe [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), NCT02332590; Burmester et. al., 2017).

Im Dokument „Weitere für die SV wichtige Aspekte“ wird Sarilumab im Vergleich zu Tocilizumab nach § 24 Abs. 2 Z 2 VO-EKO (gleicher oder ähnlicher therapeutischer Nutzen) eingestuft.

In der Stellungnahme der Beschwerdeführerin vom 04.04.2019 zur Vorläufigen Feststellung des Dachverbandes findet sich hingegen die Selbsteinstufung nach § 24 Abs. 2 Z 5 VO-EKO. An anderer Stelle (Beschwerde Seiten 29 ff und 35) wird auf Grund der Überlegenheit vs. Adalimumab (MONARCH-Studie) ebenfalls die Einstufung nach § 24 Abs. 2 Z 5 VO-EKO (wesentlicher zusätzlicher therapeutischer Nutzen für eine Untergruppe von Patienten/Patientinnen) beansprucht. Daraus ergibt sich für den Senat ein Widerspruch im Standpunkt der Beschwerdeführerin bezüglich der Heranziehung von Adalimumab als Vergleichsprodukt.

Wie ist dieser Standpunkt nachvollziehbar zu erklären?

2. Festlegung des therapeutischen Mehrwerts:

Die Selbsteinstufung der Beschwerdeführerin lautet vermeintlich gemäß § 24 Abs. 2 VO-EKO auf Ziffer 5 („wesentlichen zusätzlichen therapeutischen Nutzen für eine Untergruppe von Patienten / Patientinnen, welche für die Behandlung mit dem beantragten Mittel in Frage kommen, im Vergleich zu therapeutischen Alternativen“). Dies beruht einerseits auf den Ergebnissen der MONARCH-Studie, bei der sich eine Überlegenheit von Sarilumab gegenüber Adalimumab ergab, und wohl auf dem Umstand einer behaupteten Gleichstellung mit Tocilizumab, dem infolge der Anführung im Gelben Bereich ein wesentlicher Zusatznutzen unterstellt wird.

Der Dachverband sieht, basierend auf der MONARCH-Studie, einen Zusatznutzen gemäß Ziffer 3 („Die beantragte Arzneispezialität hat einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen für eine Untergruppe von Patienten / Patientinnen, welche für die Behandlung mit dem beantragten Mittel in Frage kommen, im Vergleich zu therapeutischen Alternativen“). Ein wesentlicher Zusatznutzen wird unter Beschreibung der Evidenzlage verneint.

Die Einstufung durch den Dachverband nach § 24 Abs. 2 Ziffer 3 VO-EKO basiert auf der im Vergleich zu Adalimumab überlegenen Wirksamkeit von Sarilumab (MONARCH-Studie). Dabei handelt es sich bei MONARCH um eine vom Dachverband geforderte kontrollierte Vergleichsstudie mit dem höchsten Evidenzgrad.

Die für Ziffer 3 geforderte Charakterisierung der profitierenden Patientengruppe liegt vor. Für eine Festlegung des therapeutischen Nutzens gemäß Ziffer 5 (wesentlicher therapeutischer Nutzen) müsste folgende Voraussetzung vorliegen: „Es handelt sich um die höchstmögliche Einstufung im Rahmen der medizinisch-therapeutischen Evaluation, die nur dann in Betracht kommt, wenn (allenfalls durch anerkannte Surrogatparameter) bedeutende Verbesserungen gegenüber vorhandenen therapeutischen Alternativen nachweisbar sind, etwa - je nach Art der Erkrankung - der (deutlich raschere und/oder vollständigere) Rückgang der Symptome, die Verlängerung der Überlebensdauer, das Vermeiden bzw. Hinauszögern von Folgeschäden oder das Ausbleiben von schweren Nebenwirkungen; bei

chronischen Erkrankungen kann auch eine eindeutig objektivierbare erhebliche Verbesserung der Lebensqualität einen wesentlichen therapeutischen Zusatznutzen begründen." (siehe VwGH vom 14.9.2016, Ra 2016/08/0090-6, Vesomni).

Frage an den Dachverband:

Warum wurde lediglich eine Einstufung nach Ziffer 3, nicht aber nach Ziffer 5 (wesentlicher zusätzlicher therapeutischer Nutzen) vorgenommen?

Frage an die Beschwerdeführerin:

Gibt es Behörden (wie NICE, HAS, G-BA/IQWiG, etc.) oder international anerkannte Guidelines, welche Sarilumab einen wesentlichen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab (oder anderen antirheumatischen Biologicals oder tsDMARDs aktuell zuerkannt haben? Wenn ja, mit welcher Begründung?

3. Vergleich bzw. Gleichbehandlung mit Tocilizumab:

In der Beschwerde werden auf Grund desselben Wirkungsmechanismus (IL-6-Rezeptor-Inhibitor) mehrfach Analogieschlüsse für Sarilumab im Vergleich zum Tocilizumab gezogen. Das ist der Fall bei der Übertragung der Bewertung von Tocilizumab in den EULAR-Richtlinien auf Sarilumab (zu

**Quelle:** Bundesverwaltungsgericht BVwG, <https://www.bvwg.gv.at>

© 2024 JUSLINE

JUSLINE® ist eine Marke der ADVOKAT Unternehmensberatung Greiter & Greiter GmbH.

[www.jusline.at](http://www.jusline.at)