

# 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)  
Ivosidenib (Cholangiokarzinom mit IDH1-R132-Mutation,  
nach mind. 1 Vortherapie)

Vom 18. Januar 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivosidenib (Tibsovo) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</b> .....	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>16</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA 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**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ivosidenib am 15. Juli 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. Juli 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ivosidenib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms mit IDH1-R132-Mutation, nach mindestens einer systemischen Therapie, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Oktober 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-15) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ivosidenib nicht abgestellt.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivosidenib (Tibsovo) gemäß Fachinformation**

Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Januar 2024):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivosidenib wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### **Begründung:**

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie ClarIDHy vorgelegt. In dieser Studie wurde Ivosidenib gegenüber Placebo verglichen, wobei in beiden Studienarmen zusätzlich unterstützende Maßnahmen im Sinne einer Best-Supportive-Care (BSC) erlaubt waren.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation und nachgewiesener Krankheitsprogression nach mindestens einer, aber nicht mehr als zwei vorangegangenen systemischen Therapien für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener systemischer Behandlungen (1 vs. 2) im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme Ivosidenib + BSC (Interventionsarm, N = 124) und Placebo + BSC (Kontrollarm, N = 61). Nach dem ersten Datenschnitt wurden noch 2 Personen in die Studie eingeschlossen und in den Interventionsarm randomisiert.

Die Behandlung in den Studienarmen erfolgte zunächst doppelblind. Nach bestätigter Krankheitsprogression konnte die Verblindung auf prüfärztlichen Antrag aufgehoben werden

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

und Teilnehmende aus dem Kontrollarm zu einer Behandlung mit Ivosidenib wechseln (Crossover).

Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen 2017 und 2019 aus Zentren in den USA, Südkorea und Europa rekrutiert. Primärer Endpunkt der im Jahr 2021 beendeten Studie war das Progressionsfreie Überleben (PFS), weitere Endpunkte wurden zu Mortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier insgesamt drei Datenschnitte zur Studie ClarIDHy berichtet (vom 31. Januar 2019, 31. Mai 2020 und 21. Juni 2021). Die ersten beiden Datenschnitte erfolgten gemäß präspezifizierter Ereigniszahlen (131 PFS- bzw. 150 Todes-Ereignisse). Der Datenschnitt vom 21. Juni 2021 wird hingegen als nicht präspezifiziert angesehen. Es ist nicht ersichtlich, warum die Studie nach dem zweiten Datenschnitt, welcher laut Studienprotokoll das Studienende darstellen sollte, weitergeführt wurde. Zudem ist in diesem Zusammenhang unklar, ob die Nachbeobachtung nach dem zweiten Datenschnitt gemäß Studienprotokoll fortgeführt wurde. Für die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Datenschnitt vom 31. Mai 2020 für alle Endpunkte mit Ausnahme des PFS herangezogen. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS basieren auf dem Datenschnitt vom 31. Januar 2019 (finale Analyse zum PFS nach 131 Ereignissen).

### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ClarIDHy definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache.

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

Die Analysen zum Gesamtüberleben basieren auf der ITT-Population, wodurch auch Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm, die nach Krankheitsprogression in den Interventionsarm wechselten, einbezogen werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31. Mai 2020 waren 43 (70,5 %) der Patientinnen und Patienten vom Kontrollarm zu einer Behandlung mit Ivosidenib gewechselt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier eine Analyse zur Adjustierung für den Behandlungswechsel mittels Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) vor. Seitens der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wurden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben unter Verwendung des RPSFT-Modells zwar im European Assessment Report<sup>2</sup> aufgeführt, jedoch auch auf die fragliche Relevanz eines so ermittelten hypothetischen Behandlungseffektes und auf das Verzerrungspotential der durchgeführten Analyse hingewiesen. Die Analyse wurde seitens der EMA als explorativ eingeordnet und für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Ivosidenib nicht einbezogen.

---

<sup>2</sup> Assessment Report -Tibsovo, 23. Februar 2023, EMA/173654/2023

Analysemethoden zur Adjustierung von Effektschätzern für einen Behandlungswechsel sind anfällig für Verzerrungen. Es gibt keine validierte statistische Methode, die mit ausreichender Sicherheit die Bewertung einer Therapie hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in Studien mit einem Behandlungswechsel ermöglicht.

Das vorliegend verwendete RPSFT-Modell geht von einem „common treatment effect“ aus, wonach die Wirkung der Therapie unabhängig davon ist, zu welchem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf die Behandlung erfolgt. Diese Annahme ist für die vorliegende Erkrankung des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms nicht plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Eigenschaften der Erkrankung bezogen auf die Wirkung der Therapie zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nicht mehr dieselben sind wie zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Studie ClarIDHy. Diese Einschätzung wurde auch von der Fachgesellschaft in der mündlichen Anhörung des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens vorgetragen. Die erforderliche Annahme zur Anwendung des RPSFT-Modell ist somit aus Sicht des G-BA nicht erfüllt.

In der Gesamtschau wird die Auswertung des Gesamtüberlebens mit dem RPSFT-Modell in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Bezogen auf die Analyse des Gesamtüberlebens basierend auf der ITT-Population zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal ECOG-Status zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Status 0 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ivosidenib. Für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Status  $\geq 1$  zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Da sich diese Effektmodifikation nicht bei weiteren Endpunkten der Studie ClarIDHy zeigt, wird die Aussagekraft des vorliegenden Subgruppenergebnisses für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet und nicht herangezogen.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS stellte den primären Endpunkt der Studie ClarIDHy dar und war operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und erster nachgewiesener Krankheitsprogression (nach RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat.

Das PFS war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-V1.1-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS sind Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie ClarIDHy liegen jedoch keine geeigneten Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Entsprechend kann nicht beurteilt werden, inwieweit der in der Studie ClarIDHy mittels bildgebenden Verfahren festgestellte Vorteil im PFS mit einem Vorteil bezüglich der Morbidität und/oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)*

Daten zur patientenberichteten Symptomatik wurden in der Studie ClarIDHy mittels der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 erhoben.

Die Rücklaufquoten liegen jedoch unter 70 %, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse als nicht belastbar anzusehen ist. Die Daten sind daher nicht verwertbar und erlauben keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens.

#### *Gesundheitszustand*

Der von den Patientinnen und Patienten berichtete Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erfasst. Die Rücklaufquoten liegen jedoch auch hier unter 70 %, sodass die Daten als nicht verwertbar angesehen werden und keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens erlauben.

#### Lebensqualität

##### *Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)*

Entsprechend den obigen Ausführungen zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) liegen auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund von Rücklaufquoten unter 70 % keine verwertbaren Daten vor, die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens erlauben.

#### Nebenwirkungen

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

UE traten in der Studie ClarIDHy bei nahezu allen Patientinnen und Patienten auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

##### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Bei den Endpunkten schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Spezifische UE*

Im Detail zeigen sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) auf Ebene der Systemorganklasse (SOC), die mit einer Inzidenz  $> 5\%$  oder  $\geq 10$  Ereignisse und  $\geq 1\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei den Ergebnissen zu UE auf der Ebene der SOC und Preferred Term (PT), die mit einer Inzidenz von  $\geq 10\%$  im Placebo-Arm oder  $\geq 10$  Ereignisse und  $\geq 1\%$  im Ivosidenib-Arm aufgetreten sind, zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib bei den PT Dyspnoe und Hyperkalzämie. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen lässt sich hieraus insgesamt kein relevanter Vor- oder Nachteil für die Nutzenbewertung ableiten.

### *Fazit zu Nebenwirkungen*

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Ivosidenib + BSC keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail liegen Vorteile in einzelnen spezifischen UE vor.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ivosidenib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, liegen die Ergebnisse der Studie ClarIDHy vor. In der im Jahr 2021 abgeschlossenen Studie wurde Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC verglichen.

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

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand mangels ausreichender Rücklaufquoten keine verwertbaren Daten vor, die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens erlauben.

Auch bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aufgrund unzureichender Rücklaufquoten keine verwertbaren Daten vor, die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens erlauben.

Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergeben sich für Ivosidenib + BSC weder positive noch negative Effekte in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail zeigen sich Vorteile bei einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib als Monotherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, als nicht quantifizierbarer ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.



### Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie ClarIDHy.

Auf Studienebene wird insbesondere aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm mit einem Behandlungswechsel bei Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Ivosidenib von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential zum Gesamtüberleben aufgrund dieses Sachverhalts ebenfalls als hoch bewertet.

Weiterhin ist einschränkend zu berücksichtigen, dass aus der Studie ClarIDHy keine verwertbaren Daten zur patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervorgehen.

In der Gesamtschau resultiert daraus die Einordnung der Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tibsovo mit dem Wirkstoff Ivosidenib. Tibsovo wurde als Orphan Drug in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

„Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie ClarIDHy vorgelegt, in der Ivosidenib + Best-Supportive-Care (BSC) gegenüber Placebo + BSC verglichen wurde.

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

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand sowie in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität mangels ausreichender Rücklaufquoten keine verwertbaren Daten vor, die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens erlauben.

Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergeben sich für Ivosidenib + BSC weder positive noch negative Effekte in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail zeigen sich Vorteile bei einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib als Monotherapie als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Insbesondere aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm mit Behandlungswechsel bei Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Ivosidenib (ca. 70 %) wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch beinhalten verschiedene Berechnungsschritte sowohl Über- als auch Unterschätzungen. So führt in der Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers unter anderem die Vernachlässigung von Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr für höhere Therapielinien als die Zweitlinie infrage kommen zu einer Unterschätzung und die Annahme, dass sämtliche Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom eine Erstlinienchemotherapie erhalten, zu einer Überschätzung. Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der berechneten Inzidenzen für extrahepatische Cholangiokarzinome sowie der angenommenen Anteilswerte für eine nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung bei Erstdiagnose und für ein Rezidiv nach einer Resektion des Tumors in der Vortherapie.

Insgesamt sind die Patientenzahlen daher mit Unsicherheit behaftet und die Anzahl der Patientinnen und Patienten kann sowohl höher als auch geringer sein.

## **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 Tibsovo (Wirkstoff: Ivosidenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Oktober 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivosidenib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrene Fachärztinnen und

Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Behandlungsbeginn sowie danach mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Wochen der Therapie muss ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2024).

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.

### Behandlungsdauer:

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

### 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.

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					
Ivosidenib	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	365	730 x 250 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 Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivosidenib	60 FTA	18 395,92 €	2,00 €	1 050,00 €	17 343,92 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2024

### 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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA 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.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

#### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende

Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Ivosidenib (Tibsovo); Tibsovo® 250 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2023

### **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**

Am 13. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivosidenib beim G-BA eingereicht.



Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Oktober 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 27. November 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 9. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. November 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. Dezember 2023 20. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Januar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken