

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanen T-Zell-Lymphom (CTCL))

Vom 5. Juli 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin (Adcetris®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

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. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

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 einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 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 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 gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). 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

Brentuximab Vedotin zur Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL) 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Am 15. Dezember 2017 hat Brentuximab Vedotin die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Januar 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der VerfO des G-BA zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin mit dem neuen Anwendungsgebiet

„zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).“

eingereicht.

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. April 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat 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 G18-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Bewertung von Therapiekosten und Patientenzahlen 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nicht abgestellt.

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin (Adcetris®) gemäß Fachinformation

ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie C25001 (ALCANZA) vor. Als supportive Evidenz wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die zwei offenen, einarmigen und monozentrischen Phase-II-Studien 35-IST-001 und 35-IST002 angeführt. Insbesondere aufgrund von Unterschieden zwischen der Zulassungs- und den 35-IST-001/2-Studienpopulationen sowie der unvollständigen Charakterisierung der 35-IST-001/2 Studienpopulationen und der Ergebnisse, wurden die Studien 35-IST001/2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Auch der pharmazeutische Unternehmer erachtet die Studien nicht als bewertungsrelevant.

In die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden ALCANZA-Studie wurden Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) eingeschlossen, welche eine histologisch bestätigte CD30-positive Erkrankung aufwiesen. Für den Studieneinschluss war ein Minimum von 10 % CD30-exprimierender Tumorzellen in wenigstens einer Biopsie-Probe erforderlich. Hinsichtlich notwendiger Vortherapien mussten Patienten mit MF mindestens eine systemische Vortherapie und Patienten mit pcALCL mindestens eine Radiotherapie oder eine systemische Therapie für ihre Erkrankung erhalten haben.

Die Studienteilnehmer (131 Patienten) wurden in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (66 Patienten) oder dem Kontrollarm (65 Patienten) zugeordnet. Die Behandlung im Kontrollarm erfolgte nach Maßgabe des Prüfarztes und bestand aus Bexaroten oder Methotrexat. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Subtyp des kutanen T-Zell-Lymphoms (MF vs. pcALCL).

In der ALCANZA-Studie wurden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zum Tumorsprechen, das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Laut Studienprotokoll konnte die Behandlung mit Brentuximab Vedotin für maximal 16 Zyklen (48 Wochen) und im Kontrollarm für 48 Wochen erfolgen. Die mittleren Behandlungszeiten unterschieden sich deutlich zwischen den Studienarmen und waren im Brentuximab Vedotin-Arm (229,1 Tage bzw. 10,3 Zyklen) wesentlich länger als im Kontrollarm (Bexaroten: 140,0 Tage bzw. 6,8 Zyklen; Methotrexat: 98,6 Tage bzw. 4,8 Zyklen). Die Krankheitsprogression war mit 62 % der häufigste Grund für einen Studienabbruch bzw. die Beendigung der Einnahme der Studienmedikation im Kontrollarm (Brentuximab Vedotin: 20 %). Im Anschluss an die Studienmedikation erhielten 62 % der Patienten des Kontrollarms eine nachfolgende Behandlung mit Brentuximab Vedotin.

Die Nutzenbewertung basiert auf dem finalen Datenschnitt vom 31. März 2016.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit CD30-positivem kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie ALCANZA als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc analysiert. Der Endpunkt war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts in keinem Studienarm erreicht. Insgesamt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin gegenüber der Kontrollbehandlung mit Methotrexat oder Bexaroten ist für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)

Das PFS wurde als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, unabhängig davon, welches Ereignis zuerst eintrat, operationalisiert. Die Progression der Erkrankung musste durch eine Independent Review Facility (IRF) festgestellt werden.

Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte, wenn in einem der vier für die Beurteilung herangezogenen Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe oder Blut die Kriterien für eine Progression erfüllt waren. Die Kriterien wurden auf der Grundlage des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT) (Haut), bildgebenden Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut) erhoben.

Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber der Kontrolltherapie vor. Die mediane Zeit bis zum Progressions-Ereignis betrug für Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm 16,7 Monate und im Kontrollarm 3,5 Monate (HR 0,27; 95 %-KI [0,17; 0,43]; $p < 0,001$; Absolute Differenz: 13,2 Monate). Im Interventionsarm hatten 56,3 % der Patienten ein PFS-Ereignis. Dem stehen 78,1 % im Kontrollarm gegenüber.

Die ORR4 wurde durch die IRF auf der Grundlage des globalen Ansprech-Score (GRS) eingeschätzt. Der GRS diente der kombinierten Beurteilung der vier Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut. Die Einschätzung des Ansprechens der Haut, der Lymphknoten, der innere Organe und des Blutes erfolgte, wie bei dem Endpunkt PFS, mittels des mSWAT (Haut), bildgebender Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut).

Für den Endpunkt ORR4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin (Risikodifferenz 43,8 %; 95 %-KI [29,1; 58,4]; $p < 0,001$). Mehr als die Hälfte der Patienten (56,3 %) im Brentuximab Vedotin-Arm wiesen ein Ansprechen im Sinne des Endpunktes ORR4 auf (Kontrollarm: 12,5 % der Patienten).

Bei den Endpunkten PFS und ORR4 handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich im Fall vom PFS aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität und im Fall des ORR4 aus Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzen. Die Endpunktkomponente Mortalität des PFS wurde bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponenten "Progression der Erkrankung" bzw. „Ansprechen der Lymphknoten, innere Organe und Blut“ erfolgte in den Bereichen Lymphknoten, innere Organe und Blut entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren und Laborparametern. Somit basiert die Erhebung des Ansprechens dieser Bereiche auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Die Hautveränderungen wurden mittels des mSWAT erhoben. Für die Beurteilung der Hautveränderungen wurden hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT erfolgte, indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.

Die mit dem Krankheitsbild des kutanen T-Zell-Lymphoms einhergehenden Hautveränderungen in Form von Patches, Plaques und Tumoren stellen, aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit sowie der Funktionseinschränkung, eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Die Veränderung der Haut ist als patientenrelevant zu betrachten, sofern durch eine geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass es sich um eine relevante Veränderung handelt.

Laut der Stellungnahme von Fachgesellschaften handelt es sich bei der Beurteilung des Hautansprechens mittels des mSWAT um ein standardisiertes Verfahren, welches als Messmethode von Fachgesellschaften empfohlen wird und sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien das Standardinstrument zur Erfassung der kutanen Krankheitslast ist.

Gleichwohl fehlen Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) und zur Rationale, Hautveränderungen unterschiedlicher Prognose in einem kombinierten Score abzubilden. Ferner liegen keine Angaben zur Interrater-Reliabilität vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Validierungsstudie zeigt keine signifikante Korrelation zwischen dem mSWAT und dem Skindex-29².

Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.

Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut in der vorliegenden Bewertung dargestellt.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz der Endpunkte PFS und ORR4 unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Kutane Symptomatik – Symptomdomäne des Skindex-29

Die Hautsymptomatik der Studienteilnehmer wurde mit der Symptomdomäne des Skindex-29-Fragebogens erfasst. Der Skindex-29 wurde zu Beginn jeder Studiervisite, zum Behandlungsende und während der Nachbeobachtung nach dem Behandlungsende eingesetzt.

Es liegen Auswertungen zu der maximalen Veränderung der kutanen Symptomatik zwischen Baseline und während der Behandlungsphase (inkl. Behandlungsende) vor. Diese zeigen sowohl für die maximale Verbesserung (maximale Reduktion) als auch für die maximale Verschlechterung (maximaler Anstieg) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zu Gunsten von Brentuximab Vedotin. Die statistisch signifikante maximale Verbesserung der kutanen Symptomatik unter Brentuximab Vedotin ist nach Hedges'g klinisch relevant (-0,85; 95 %-KI [-1,23; -0,46]).

Hinsichtlich der vorgelegten Ergebnisse zu der maximalen Verbesserung bzw. maximalen Verschlechterung der kutanen Symptomatik ist zu berücksichtigen, dass sich die Behandlungszeiten zwischen beiden Studienarmen stark unterscheiden. Diese waren im Brentuximab Vedotin-Arm deutlich länger als im Kontrollarm.

² Illidge T, Chan C, Counsell N, Morris S, Scarisbrick J, Gilson D, et al. Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Br J Cancer. 2013.

Die Erhebung der kutanen Symptomatik für Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm erfolgte daher deutlich häufiger als im Kontrollarm. Aus diesem Grund liegt für die maximale Verbesserung eine Verzerrung zu Gunsten und für die maximale Verschlechterung eine Verzerrung zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin vor. Daneben stellen die vorgelegten Auswertungen eine Momentaufnahme des Zustands des Patienten zu einem unbekanntem Zeitpunkt während der Behandlungsphase (bzw. ggf. zum Behandlungsende) dar. Die Ergebnisse sind daher als hoch verzerrt anzusehen. Zeit-adjustierte Auswertungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Insgesamt schränken die genannten methodischen Limitationen die Aussagekraft der Auswertung zur Hautsymptomatik auf Basis der Symptomdomäne des Skindex-29 derart stark ein, dass der Vorteil von Brentuximab Vedotin hinsichtlich der Verbesserungen der Krankheitssymptomatik großen Unsicherheiten unterliegt.

Kutane Symptomatik – maximale Verbesserung und maximale Verschlechterung der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche

Im Rahmen der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zur Einschätzung der kutanen Krankheitslast vorgelegt. Diese basieren auf den ungewichteten relativen Anteilen der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche. Bei den Hautveränderungen wurde hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Erfassung erfolgte vom Studienarzt zu Baseline, zum Ende der Zyklen 3, 6, 9 und 12 sowie zum Behandlungsende. Die Ergebnisse beziehen sich auf die mittlere Differenz zwischen Baseline und der maximalen Veränderungen während der Behandlungsphase, jeweils differenziert nach der Art der Hautveränderung (Patch, Plaque, Tumor). Hinsichtlich der maximalen Verbesserung der kutanen Symptomatik liegt für Brentuximab Vedotin bei den Tumoren ein statistisch signifikanter und nach Hedges'g ein klinisch relevanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm vor (0,59; 95 %-KI [0,23; 0,96]). In Bezug auf die maximale Verschlechterung zeigen sich für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin ebenfalls statistisch signifikante Vorteile bei Tumoren und Plaques. Eine klinische Relevanz entsprechend Hedges'g zeigt sich nur bei Tumoren (0,59; 95 %-KI [-0,96; -0,22]). Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungszeiten liegt für die maximale Verbesserung eine Verzerrung zu Gunsten und für die maximale Verschlechterung eine Verzerrung zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin vor.

Zusammenfassend zeigen die Auswertungen der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche einen Vorteil für Brentuximab Vedotin aufgrund von klinisch relevanten maximalen Hautveränderungen von Tumoren.

Kutane Symptomatik – Maximale Reduktion und maximaler Anstieg des mSWAT-Scores

Wie in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4)“ erläutert, unterliegen die Ergebnisse zur Erfassung der Hautveränderungen mittels des mSWAT Einschränkungen. Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut jedoch in der vorliegenden Bewertung dargestellt. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Zwischen den Studienarmen zeigt sich sowohl bei der maximalen Reduktion (Mittelwertdifferenz: 11,77 %; 95 %-KI [3,02; 20,53]; $p < 0,01$) als auch bei der maximalen Verschlechterung (Mittelwertdifferenz: -11,92 %; 95 %-KI [-20,83; -3,01]; $p < 0,01$) des mSWAT-Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Brentuximab Vedotin. Die Unterschiede hinsichtlich des mSWAT-Scores sind gemäß Hedges'g nicht als klinisch relevant einzuschätzen.

Kutane Symptomatik – Komplettremission

Die Komplettremission war definiert als eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome gemäß des mSWAT. Eine vollständige Hautremission wird als patientenrelevant betrachtet, sofern diese durch eine geeignete Operationalisierung nachgewiesen wird. Der Befund einer vollständigen Hautremission auf Basis des mSWAT wird als patientenrelevant erachtet und – unbenommen der in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4)“ genannten Unsicherheiten hinsichtlich des mSWAT – für die vorliegende Bewertung zur Beurteilung der kutanen Symptomatik herangezogen.

Eine Komplettremission der Haut trat in der Gesamtpopulation bei 26,6 % der Patienten des Brentuximab Vedotin-Arms und bei 1,6 % der Patienten des Kontrollarms auf. Eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome war damit unter Brentuximab Vedotin statistisch signifikant häufiger als im Kontrollarm (Relatives Risiko: 17; 95 %-KI [2,33; 124]; $p < 0,001$).

Die Subgruppenanalysen zu den in die Studie eingeschlossenen CTCL-Entitäten MF und pcALCL sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Im Brentuximab Vedotin-Arm erreichen sowohl Patienten mit MF (16,7 %) als auch mit pcALCL (56,3 %) häufiger eine Komplettremission der Haut als im Kontrollarm (0 bzw. 6,7 %).

Zusammenfassend resultiert die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm in einem deutlichen Vorteil hinsichtlich der vollständigen Hautremission.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Der Gesundheitszustand wurde u.a. zu Baseline, zum Beginn jeder Studienvisite und zum Behandlungsende erhoben.

Aufgrund zu geringer bzw. unterschiedlicher Rücklaufquoten wurden lediglich die Ergebnisse zu Baseline, Zyklus 2 und zum Behandlungsende herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Mittelwertdifferenzen bei den Veränderungen zwischen Baseline und Behandlungsende zwischen Behandlungsarmen.

Hospitalisierung

Der Endpunkt Hospitalisierung wurde zu Baseline und zu dem Beginn jeder Studienvisite erhoben. Zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der Patienten, die stationär behandelt wurden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-G, Skindex-29

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des FACT-G und Skindex-29 Fragebogens erfolgte zu Baseline, zum Beginn jeder Studienvisite und zum Behandlungsende.

Für den FACT-G legte der pharmazeutische Unternehmer u.a. Responderanalysen vor. Es wurden jene Patienten als Responder gewertet, welche während der Behandlungszeit eine Verbesserung gegenüber Baseline um die entsprechende Responderchwelle zeigten. Weder für den Gesamtscore (Responderchwelle = 4) noch für die Subskalen (Responderchwelle = 2) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Skindex-29 liegen für den Gesamtscore und die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ sowohl Auswertungen zur maximalen Veränderung des Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit als auch zur Veränderung des Scores zwischen Baseline und definierten Zeitpunkten vor.

Die Auswertungen zur maximalen Veränderung des Skindex-29 Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit zeigt statistisch signifikante Vorteile für Brentuximab Vedotin in der maximalen Reduktion des Scores für den Gesamtscore und Domänen „Emotion“ und „Funktion“, was einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht. Für den Gesamtscore (Hedges'g: -0,76; 95 %-KI [-1,14; -0,39]) und die Domäne „Emotion“ (Hedges'g: -0,79; 95 %-KI [-1,16; -0,42]) ist die Verbesserung auch nach Hedges'g relevant. Hinsichtlich der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (maximaler Anstieg des Scores) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die in der Kategorie Morbidität genannten Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomdomäne des Skindex-29 treffen gleichermaßen auf die Ergebnisse des Skindex-29 zur maximalen Veränderung der Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit zu. Die Ergebnisse der maximalen Veränderung des Gesamtscores und der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ werden daher als hoch verzerrt und mit geringer Aussagsicherheit bewertet.

Gegenüber diesen Einschränkungen ist für die Ergebnisse des Skindex-29 zur Veränderung des Scores zwischen Baseline und definierten Zeitpunkten festzustellen, dass die Zeitpunkte der Datenerhebung bekannt sind. Aufgrund zu geringer bzw. unterschiedlicher Rücklaufquoten wurden lediglich die Ergebnisse zu Baseline, Zyklus 2 und zum Behandlungsende herangezogen. Es liegen zu den jeweiligen Zeitpunkten (Zyklus 2, Behandlungsende) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit großen Unsicherheiten behaftet. Positive Effekte zeigen sich für Brentuximab Vedotin auf Basis des Skindex-29 nur in einer der beiden vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungsstrategien. Auch spiegeln sich diese positiven Effekte nicht in den Ergebnissen zum FACT-G wieder. Die Ergebnisse unterliegen einem hohen Verzerrungspotential. Die genannten Limitationen schränken die Aussagekraft der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stark ein.

Nebenwirkungen

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die durchschnittlichen Behandlungszeiten zwischen dem Brentuximab Vedotin-Arm und dem Kontrollarm unterschieden sich deutlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Effektschätzer berücksichtigten die unterschiedlichen Therapiedauern nicht adäquat, weshalb diese für die Beurteilung der Nebenwirkungen nicht herangezogen wurden.

Im Rahmen der Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Auswertungen der UE in Form von Hazard Ratios aus Überlebenszeitanalysen vor. Diese zeigen für die Endpunkte schwerwiegende UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Brentuximab Vedotin-Arm und dem Kontrollarm.

Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer darüber hinaus auch Überlebenszeitanalysen für ausgewählte UE von besonderem Interesse vorgelegt. Für die Endpunkte Neutropenien und schwere Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Nachteile der Therapie mit Brentuximab Vedotin ergeben sich für das Auftreten peripherer Neuropathien (HR 12,19; 95 %-KI [4,37; 33,95]; $p < 0,001$), welche sich im Brentuximab Vedotin-Arm bei 67 % der Patienten und im Kontrollarm bei 7 % der Patienten ereigneten. Periphere Neuropathien des CTCAE-Schweregrades ≥ 3 traten bei 9 % der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm und bei keinem Patienten im Kontrollarm auf. Bei 50 % der Patienten, die unter Brentuximab Vedotin eine periphere Neuropathie entwickelten, blieb diese auch bis zum

Zeitpunkt der letzten verfügbaren Nachbeobachtung bestehen. Typische unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden nur für den Interventionsarm berichtet.

Insgesamt zeigen sich bei den Gesamtraten für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm keine Nachteile bei den Nebenwirkungen. Bei den spezifischen UE liegt jedoch ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil von Brentuximab Vedotin hinsichtlich der hier sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der zugrundeliegenden Studie ALCANZA wurde Brentuximab Vedotin mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, bestehend aus Bexaroten oder Methotrexat, verglichen.

Das Gesamtüberleben wurde lediglich als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc analysiert. Es zeigt sich kein Vorteil für Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag in beiden Studienarmen für weniger als 25 % der Patienten ein Ereignis vor, sodass die mediane Überlebenszeit in keinem Studienarm erreicht war.

In der Endpunktkategorie Morbidität sind für Brentuximab Vedotin Vorteile hinsichtlich der Veränderung der kutanen Symptomatik festzustellen. Diese Vorteile basieren insbesondere auf den Ergebnissen zur Komplettremission der Haut, welche als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung beurteilt werden. Daneben zeigen sich für Brentuximab Vedotin weitere positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren.

Die patientenberichteten Endpunkte zur krankheitsspezifischen Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des Skindex-29 sind in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt. Dem liegen sowohl methodische Limitationen als auch inkonsistente Ergebnisse in Abhängigkeit von der Auswertungsstrategie zugrunde. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse auf Basis des Skindex-29 zur krankheitsspezifischen Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht mit hinreichender Sicherheit ein Vorteil für Brentuximab Vedotin konstatieren.

In dem hier vorliegenden Krankheitsbild wird neben einer Verbesserung der kutanen Symptomatik insbesondere auch einer Verbesserung der Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Brentuximab Vedotin insgesamt bei den Gesamtraten kein Nachteil gegenüber der Kontrolltherapie. Allerdings zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der unter Brentuximab Vedotin auftretenden, sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien.

In der Gesamtbetrachtung liegen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Komplettremission der Haut sowie positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren vor. Dieser Zusatznutzen wird jedoch nicht durch belegte Vorteile bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten gestützt. Insbesondere zeigen sich keine belegten Vorteile bei den weiteren Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Morbidität.

Zudem zeigt sich, trotz des Effektes der Komplettremissionen, keine hinreichend sichere Verbesserung in der Lebensqualität.

In der Gesamtbetrachtung wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

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

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

Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

Für die Untergrenze der Patientenzahlen legt der G-BA dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Untergrenze der Patientenzahlen zugrunde. Dieser Wert ist aufgrund von nicht nachvollziehbaren Anteilswerten mit Unsicherheiten behaftet und stellt insgesamt tendenziell eine Unterschätzung dar.

Für die Obergrenze der Patientenzahlen werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Patientenzahlen herangezogen. Die Obergrenze der Patientenzahlen ist aufgrund von methodischer Schwächen und getroffenen Annahmen in der Herleitung mit Unsicherheit behaftet. Inwiefern sich die daraus ergebenden gegenläufigen Abweichungen gegenseitig aufwiegen, ist auf der Grundlage der aktuellen Datenlage nicht abschließend bewertbar. Insgesamt stellen die Angaben eine Annäherung an die Obergrenze dar.

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 Adcetris® (Wirkstoff: Brentuximab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Juni 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2018).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Brentuximab Vedotin	1 x alle 3 Wochen	bis zu 16	1	bis zu 16

Verbrauch:

Die Dosierung von ADCETRIS erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts in mg pro kg Körpergewicht. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg)³.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Dosis pro Anwendung ⁴	Jahresdurchschnittsverbrauch (DFL)
Brentuximab Vedotin	50	1 DFL	137,34 mg	48

DFL: Durchstechflasche

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Brentuximab Vedotin	3.856,99 €	1,77 €	217,00 €	3.638,22 €

Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2018

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten 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

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 5.11.2014. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. [Zugriff: 23.11.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

⁴ Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung 1,8 mg/kg Körpergewicht.

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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 10. Januar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. April 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Mai 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2018 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 26. Juni 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. April 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Mai 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung, ergänzende Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. Mai 2018 5. Juni 2018 19. Juni 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Juli 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken