

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom)

Vom 5. Dezember 2019

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pomalidomid (Imnovid) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 5 |
| 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung..... | 11 |
| 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 12 |
| 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 12 |
| 2.4 Therapiekosten | 13 |
| 3. Bürokratiekosten | 21 |
| 4. Verfahrensablauf | 21 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pomalidomid wurde am 1. September 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Pomalidomid 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.

Bereits innerhalb des zuvor zugelassenen Anwendungsgebiets überstieg der Umsatz von Pomalidomid mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 50 Millionen Euro, sodass für Pomalidomid Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 13. Mai 2019 hat Pomalidomid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 7. Juni 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die

Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pomalidomid eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. September 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pomalidomid (Imnovid) gemäß Fachinformation

Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Cyclophosphamid, Melphalan, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Carmustin, Vincristin, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Bortezomib, Carfilzomid, Ixazomib, Panobinostat, Daratumumab und Elotuzumab.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Bei bereits vorbehandelten Patienten kann eine erstmalige oder erneute autologe Stammzelltransplantation oder auch eine allogene Stammzelltransplantation zwar im individuellen Einzelfall eine Behandlungsoption darstellen, diese stellt jedoch nicht den Regelfall dar.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschluss vom 17. März 2016
- Elotuzumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017
- Carfilzomid – Beschluss vom 15. Februar 2018
- Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach wird in der Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie überwiegend auf die neueren Substanzen – u.a. Bortezomib, Lenalidomid, Daratumomab, Elotuzumab und auch Carfilzomib – abgestellt.

Lenalidomid, Bortezomib und Carfilzomib werden in Kombination mit Dexamethason angewendet, Bortezomib kann auch in der Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin eingesetzt werden. Darüber hinaus wird in der zweiten Therapielinie Carfilzomib ebenso wie Elotuzumab, Ixazomib und Daratumomab zusammen mit den Kombinationspartnern Lenalidomid und Dexamethason angewendet. Für Daratumomab ist in dieser Therapiesituation darüber hinaus die Kombination mit Bortezomib und Dexamethason möglich.

Für Carfilzomib wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason festgestellt. In der Nutzenbewertung zu Daratumomab wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 für die Kombinationstherapien mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund von potentiellen therapie relevanten, unterschiedlichen Toxizitätsprofilen wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin ein entsprechender Stellenwert im Anwendungsgebiet beigemessen. Angesichts der in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesenen Unterlegenheit der Bortezomib-Monotherapie wird diese Therapieoption in den relevanten Leitlinien nicht mehr empfohlen und kommt auch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason stellt eine weitere Behandlungsoption nach mindestens einer vorangegangenen Therapielinie dar. Jedoch wird die vorliegende Evidenz für diese Kombination, einschließlich der Ergebnisse der Nutzenbewertung, derzeit im Vergleich zu den zuvor genannten Behandlungsoptionen als weniger aussagekräftig eingestuft.

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sind nach Zulassungsstatus und Evidenz erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pomalidomid wie folgt bewertet:

Für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie MM-007 vorgelegt.

In dieser Studie wird Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason verglichen. Insgesamt wurden zu Studienbeginn 559 Patienten mit multiplem Myelom und ein bis drei Vortherapien, darunter Lenalidomid für zwei oder mehr konsekutive Zyklen, in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach Alter (≤ 75 vs. > 75 Jahre), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime (1 vs. > 1) und Beta-2-Mikroglobulinspiegel bei Screening ($< 3,5$ mg/l vs. $\geq 3,5$ bis $\leq 5,5$ mg/l vs. $> 5,5$ mg/l).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Behandlung der Patienten wurde unter anderem beim Eintritt einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität beendet. Eine Folgebehandlung des multiplen Myeloms durfte erst nach Eintritt einer Progression initiiert werden, ein Wechsel vom Kontroll- in den Interventionsarm war nicht als Studienmaßnahme vorgesehen.

In der Studie MM-007 war im Kontrollarm auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason möglich. Gemäß Fachinformation von Bortezomib können vorbehandelte Patienten, die nach vier Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, diese Kombination jedoch nur für maximal vier weitere Behandlungszyklen erhalten.

Daneben wurde Dexamethason im Kontrollarm der Studie MM-007 bei Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren in einer Dosis von 10 mg pro Tag statt der in der Fachinformation von Bortezomib angegebenen Dosierung von 20 mg pro Tag verabreicht.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse der derzeit noch laufenden Studie MM-007 für den ersten a priori geplanten Datenschnitt vom 26. Oktober 2017 und für einen zweiten, auf Anforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) erstellten Datenschnitt vom 15. September 2018 vor. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben sowie die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen auf den Ergebnissen des zweiten Datenschnitts, für die übrigen Endpunkte zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf den Ergebnissen des ersten Datenschnitts.

Die finale Analyse zur Studie MM-007 soll nach dem Eintritt von 379 Todesfällen durchgeführt werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie MM-007 definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.

Bis zum Datenschnitt vom 15. September 2018 verstarben insgesamt 242 Patienten, 116 im Interventionsarm und 126 im Vergleichsarm. Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm 40,5 Monate und im Vergleichsarm 30,5 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,91; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,70; 1,18]; p-Wert 0,476).

Ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist in der Kategorie Mortalität somit nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie MM-007 dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod während der Studienbehandlung oder in der PFS-Follow-up-Phase. Das PFS war im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant um 4,83 Monate im Median verlängert (11,70 vs. 6,87 Monate im Median; HR: 0,58 [95%-KI: 0,47; 0,71]; $p < 0,001$).

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 IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind diesbezüglich relevant um Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, die mit dem Ereignis einer laborparametrisch, bildgebend bzw. hämatologisch bestimmten Krankheitsprogression assoziiert werden.

Die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine diesbezüglich relevanten Veränderungen auf. Allerdings wurden die entsprechenden Endpunkte in der Studie nur bis zur Progression erhoben und erlauben daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression. Um etwaige Auswirkungen einer laborparametrisch, bildgebend oder hämatologisch bestimmten Progression auf die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des Progressionsereignisses erforderlich.

Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason statistisch signifikante Verlängerung des PFS (Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien) mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

Inwieweit sich das vorliegend unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wird in der Studie MM-007 durch die insgesamt acht Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 sowie die zwei Symptomskalen des EORTC-QLQ-MY20 erhoben. Hierbei zeigt sich in der Responderanalyse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nur für das Symptom Verstopfung. Dieser Unterschied zeigt einen Nachteil von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Angesichts der vorliegenden Erkrankung und des Unterschiedes im Effektausmaß wird dieses Ergebnis für die Gesamtaussage zur Symptomatik nicht als hinreichend erachtet, um einen Schaden abzuleiten.

Ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist in der Kategorie Morbidität somit nicht belegt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie MM-007 von den Patienten berichtet und mittels der sechs Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 bzw. den zwei Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-MY20 erhoben. Hierbei zeigen sich auf Basis der Gesamtpopulation in den Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Internationales-Staging-System(ISS)-Stadium ($p=0,007$) vor, wobei sich für die Subgruppe der Patienten im ISS-Stadium III ein statistisch signifikanter Vorteil für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zeigt.

Ebenfalls liegt eine Effektmodifikation für den Endpunkt soziale Funktion des EORTC-QLQ-C30 durch das Merkmal Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime ($p=0,012$) vor. Für Patienten mit einem vorausgegangenen Myelom-Therapieregime zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason in der Kategorie Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm erlitt nahezu jeder Patient ein unerwünschtes Ereignis. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

In der Studie MM-007 haben zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts ca. 61 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 43 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfahren. Im Vergleichsarm trat ein SUE im Median 12,8 Monate später auf als im Interventionsarm. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Studie MM-007 haben zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts ca. 93 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 72 % der Patienten im Vergleichsarm ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) erfahren. Im Vergleichsarm trat ein schweres UE im Median 0,9 Monate später auf als im Interventionsarm. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Aus den Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere UE ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium ($p=0,016$). Für die Subgruppe der Patienten im ISS-Stadium I liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vor, während sich für die aggregierte Subgruppe der Patienten in den ISS-Stadien II und III kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt.

Vor dem Hintergrund das die Effektrichtung in beiden Subgruppen (ISS-Stadium I vs. ISS-Stadium II und III) identisch ist und sich diese Effektmodifikation in keinen weiteren Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen widerspiegelt, hält es der G-BA für gerechtfertigt den Endpunkt schwere UE ohne eine Unterteilung nach ISS-Stadium zu bewerten.

Therapieabbruch wegen UE

Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen jeweils statistisch signifikante Nachteile für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bezüglich venöser thromboembolischer Ereignisse (SMQ, UE), Neutropenie (PT, schwere UE), Katarakt (PT, UE), Obstipation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE), Ödem peripher (PT, UE), Fieber (PT, UE), Muskelschwäche (PT, UE), Tremor (PT, UE), Lungenembolie (PT, UE), Ausschlag (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) vor.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich bei den Nebenwirkungen somit zahlreiche und bezüglich ihrer Effektausmaße deutlich ausgeprägte, statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

So lag in der Studie MM-007 zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts das Risiko der Patienten im Interventionsarm ein SUE zu erfahren um 28 % höher als im Vergleichsarm. Im Median trat ein SUE im Interventionsarm 12,8 Monate früher auf als im Vergleichsarm.

Bezüglich des Auftretens schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) war das Risiko im Interventionsarm um 56 % höher. Im Median trat ein schweres UE hier 0,9 Monate früher auf. Im Detail zeigen sich zahlreiche, teilweise gravierende Nachteile im Bereich der spezifischen UE. Hierbei wird insbesondere den venösen thromboembolischen Ereignissen (ca. 12 % der Patienten im Interventionsarm vs. ca. 3 % der Patienten im Vergleichsarm) und Neutropenien (ca. 45 % der Patienten im Interventionsarm vs. ca. 9 % der Patienten im Vergleichsarm) ein hoher Stellenwert beigemessen. Dies liegt darin begründet, dass trotz der in der Studie MM-007 erlaubten bzw. teilweise vorgeschriebenen, fachinformationskonform durchgeführten Begleitmaßnahmen zur Vermeidung von venösen thromboembolischen Ereignissen und Neutropenien bzw. der jeweiligen Folgekomplikationen (Lungenembolie, Infektionen, febrile Episoden), die genannten Ereignisse im Interventionsarm sehr häufig aufgetreten sind.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind für die Patienten bedeutend und im Einzelnen auch gravierend, es ist allerdings unsicher, inwieweit sie auf den deutschen Versorgungskontext unmittelbar übertragbar sind. In den Stellungnahmen von klinischen Experten wurde ausführlich und überzeugend dargelegt, dass in Deutschland von einem besonders aufmerksamen Nebenwirkungsmanagement auszugehen ist, welches auf umfangreichen Erkenntnissen zu dem Wirkstoff Lenalidomid (dieselbe Wirkstoffklasse) sowie der Anwendung konkret des Wirkstoffes Pomalidomid in dessen Anwendungsgebiet der ‚Drittlinie‘ des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms beruht.

Hinsichtlich der zu den gravierenden Nebenwirkungen zählenden venösen thromboembolischen Ereignisse war im Studienprotokoll bei Patienten mit erhöhtem Risiko eine Thromboseprophylaxe vorgesehen, deren Festlegung im Ermessen der Studienärzte lag. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers erhielten 70 % der Patienten eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure (ASS). In Anbetracht der im Interventionsarm im Vergleich zum Vergleichsarm in der Studie MM-007 aufgetretenen, erhöhten Rate an venösen thromboembolischen Ereignissen und Lungenembolien erscheint es unsicher, ob in allen Fällen eine leitliniengerechte^{2,3} an das individuelle Thromboserisiko angepasste

² IMWG Guidelines for the Prevention of Thalidomide and Lenalidomide-Associated Thrombosis in Myeloma. URL: <https://www.myeloma.org/resource-library/imwg-guidelines-prevention-thalidomide-lenalidomide-associated-thrombosis-myeloma>

³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2019 — February 28, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf.

Thromboseprophylaxe erfolgte. In diesem Zusammenhang haben die Stellungnehmer hervorgehoben, dass sich die nachteiligen Studienergebnisse, insbesondere im Bereich der thromboembolischen aber auch der neutropenen Nebenwirkungen vor dem Hintergrund des in Deutschland etablierten Standards zur Vermeidung solcher Nebenwirkungen mittels prophylaktischer bzw. begleitender Medikationen, nur eingeschränkt auf den hiesigen Versorgungskontext übertragen ließen.

Das Risiko für das Auftreten der beobachteten Nebenwirkungen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason kann laut der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Einschätzung durch geeignete prophylaktische Maßnahmen vermindert werden. Dies entspricht auch der Beurteilung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) im EPAR.

In der vorliegenden Bewertung wird zudem berücksichtigt, dass keine Unterschiede bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorliegen.

Dies alles rechtfertigt die Beurteilung des G-BA, dass trotz der nach den Studienergebnissen deutlichen negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ in der Gesamtbewertung nicht mit der erforderlichen Sicherheit getroffen werden kann.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, liegen aus der Studie MM-007 Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason nicht belegt.

Im Bereich der Morbidität (Symptomatik, erhoben anhand der Messinstrumente EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Symptoms Verstopfung zuungunsten von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, der die Gesamtaussage zur Symptomatik angesichts der vorliegenden Erkrankung und des Unterschiedes im Effektausmaß jedoch nicht ändert. Hinsichtlich der Morbidität ist ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason nicht belegt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich auf Basis der Gesamtpopulation weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich zahlreiche und bezüglich ihrer Effektausmaße auch deutlich ausgeprägte statistisch signifikante Nachteile Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE sowie im Bereich der spezifischen UE.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind für die Patienten bedeutend und im Einzelnen auch gravierend, es ist allerdings unsicher, inwieweit sie auf den deutschen Versorgungskontext unmittelbar übertragbar sind. In den Stellungnahmen von klinischen Experten wurde ausführlich und überzeugend dargelegt, dass in Deutschland von einem besonders aufmerksamen Nebenwirkungsmanagement bei der Behandlung mit Pomalidomid auszugehen ist. Dabei wurde hervorgehoben, dass sich die nachteiligen Studienergebnisse, insbesondere im Bereich der thromboembolischen, aber auch der neutropenen

Nebenwirkungen, vor dem Hintergrund des in Deutschland etablierten Standards zur Vermeidung solcher Nebenwirkungen mittels prophylaktischer bzw. begleitender Medikationen, nur eingeschränkt auf den hiesigen Versorgungskontext übertragen ließen.

Der G-BA gelangt zu der Beurteilung, dass trotz der nach den Studienergebnissen deutlichen negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ in der Gesamtbewertung nicht mit der erforderlichen Sicherheit getroffen werden kann.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für Pomalidomid.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.“

Pomalidomid weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Nutzenbewertung Ergebnisse der randomisierten, offenen, kontrollierten Studie MM-007 vor, in der Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason verglichen wird.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist in der Kategorie Mortalität somit nicht belegt.

In den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität zeigen sich auf Basis der Gesamtpopulation weder Vor- noch Nachteile einer Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und für die spezifischen unerwünschten Ereignisse venöse thromboembolische Ereignisse (SMQ, UE),

Neutropenie (PT, schwere UE), Katarakt (PT, UE), Obstipation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE), Ödem peripher (PT, UE), Fieber (PT, UE), Muskelschwäche (PT, UE), Tremor (PT, UE), Lungenembolie (PT, UE), Ausschlag (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) jeweils statistische signifikante Nachteile für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vor.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind für die Patienten bedeutend und im Einzelnen auch gravierend. Unter Würdigung der von klinischen Experten vorgebrachten Stellungnahmen ist es allerdings unsicher, inwieweit sie auf den deutschen Versorgungskontext unmittelbar übertragbar sind. Der G-BA gelangt zu der Beurteilung, dass trotz der nach den Studienergebnissen deutlichen negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ in der Gesamtbewertung nicht mit der erforderlichen Sicherheit getroffen werden kann.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist.

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).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahlen die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt wird dennoch davon ausgegangen, dass es sich bei der angegebenen Patientenzahl um eine Unterschätzung handelt. Dies ist insbesondere in der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Herleitung des Anteils der Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie, darunter Lenalidomid, verwendeten Sekundärdatenanalyse begründet, bei der einige der getroffenen Annahmen (beispielsweise eine abweichende Zugrundenahme der Anzahl von Verordnungen zur Identifikation von Patienten mit multiplem Myelom und solchen die mit Lenalidomid vorbehandelt sind) zu einer tendenziellen Unterschätzung der Zielpopulation führen. Das der vom pharmazeutischen Unternehmer im Ergebnis der Sekundärdatenanalyse verwendete Anteilswert für Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie, darunter Lenalidomid, sehr niedrig angesetzt erscheint, entspricht auch der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzung.

Daneben sind die im Rahmen der Sekundärdatenanalyse vorgenommenen Annahmen und Kriterien teilweise nicht nachvollziehbar bzw. bewertbar, sodass die angegebenen Zahlen mit weiteren Unsicherheiten verbunden sind.

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 Imnovid (Wirkstoff: Pomalidomid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Oktober 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pomalidomid muss durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Der verschreibende Arzt muss den Patienten über das zu erwartende teratogene Risiko und die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufklären und die Patienten mit der entsprechenden Patienteninformationsbroschüre, einer Patientenkarte (Therapiepass) und/oder ähnlichen Materialien gemäß dem national implementierten Patientenkartensystem ausstatten. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zu Prophylaxe und Umgang mit den durch Pomalidomid potentiell hervorgerufenen Nebenwirkungen, insbesondere thromboembolische Ereignisse, Zytopenien und Infektionen.

Die Behandlung mit Pomalidomid soll bei Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2019).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt. Die Therapiekosten für die Folgejahre sind, sofern abweichend von den dargestellten Therapiekosten für das erste Behandlungsjahr, in der folgenden Herleitung aufgeführt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|---|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| <i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i> | | | | |
| Pomalidomid | Tag 1 -14 21-Tage-Zyklus | 17 Zyklen | 14 | 238 |
| Bortezomib | <u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11 | 17 Zyklen | <u>1. - 8. Zyklus:</u> 4 | <u>1. Jahr</u> 50 |
| | <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage Zyklus | | <u>ab 9. Zyklus:</u> 2 | <u>Folgejahr</u> 34 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|---|---|--------------------------------------|---|---|
| Dexamethason | <u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1,2, 4,5, 8,9, 11,12 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage Zyklus | 17 Zyklen | <u>1. - 8. Zyklus:</u> 8 <u>ab 9. Zyklus:</u> 4 | <u>1. Jahr</u> 100 <u>Folgejahr</u> 68 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| <i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | |
| Carfilzomib | <u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 <u>ab 13. Zyklus</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen | <u>1. -12. Zyklus</u> 6 <u>ab 13. Zyklus</u> 4 | <u>1. Jahr</u> 76 <u>Folgejahr</u> 52 |
| Lenalidomid | Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus | 13 Zyklen | 21 | 273 |
| Dexamethason | Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus | 13 Zyklen | 4 | 52 |
| <i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i> | | | | |
| Carfilzomib | Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus | 13 Zyklen | 6 | 78 |
| Dexamethason | Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,23 28-Tage Zyklus | 13 Zyklen | 8 | 104 |
| <i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i> | | | | |
| Bortezomib | Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus | 4 - 8 Zyklen | 4 | 16 - 32 |
| Dexamethason | Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-Tage Zyklus | 4 - 8 Zyklen | 8 | 32 - 64 |
| <i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i> | | | | |
| Bortezomib | Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus | 8 Zyklen | 4 | 32 |
| Doxorubicin (pegyliert, lysosomal) | Tag 4 21-Tage Zyklus | 8 Zyklen | 1 | 8 |
| <i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i> | | | | |
| Lenalidomid | Tag 1- 21 28-Tage Zyklus | 13 Zyklen | 21 | 273 |
| Dexamethason | <u>1. - 4. Zyklus</u> | 13 Zyklen | <u>1. - 4. Zyklus</u> | <u>1. Jahr</u> |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|--|--|--|--|--|
| | Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28-Tage Zyklus | | 12 <u>ab 5. Zyklus</u> 4 | 84 <u>Folgejahr</u> 52 |
| <i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | |
| Elotuzumab | <u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28-Tage Zyklus | 13 Zyklen | <u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2 | <u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26 |
| Lenalidomid | Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus | 13 Zyklen | 21 | 273 |
| Dexamethason | Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus | 13 Zyklen | 4 | 52 |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | |
| Daratumumab | Woche 1 - 8: 1 x wöchentlich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen | <u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13 | 1 | <u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13 |
| Lenalidomid | Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus | 13 Zyklen | 21 | 273 |
| Dexamethason | 1 x wöchentlich | 52 | 1 | 52 |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i> | | | | |
| Daratumumab | Woche 1 - 9: 1 x wöchentlich Woche 10 - 24: alle 3 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen" | <u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahr:</u> 13 | 1 | <u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahr:</u> 13 |
| Bortezomib | Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus | 8 Zyklen | 4 | 32 |
| Dexamethason | Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib- Zyklen | 8 Zyklen | 8 | 64 |

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung / Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|---|--|---|--------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| <i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i> | | | | | |
| Pomalidomid | 4 mg | 4 mg | 1 x 4 mg | 238 | 238 x 4 mg |
| Bortezomib | | | | <u>1. Jahr</u> 50 | <u>1. Jahr</u> 50 x 2,5 mg |
| | 1,3 mg/m ² | 2,47 mg | 1 x 2,5 mg + | <u>Folgejahr</u> 34 | <u>Folgejahr</u> 34 x 2,5 mg |
| Dexamethason | | | | <u>1. Jahr</u> 100 | <u>1. Jahr</u> 100 x 20 mg |
| | 20 mg | 20 mg | 1 x 20 mg | <u>Folgejahr</u> 68 | <u>Folgejahr</u> 68 x 20 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | | |
| Carfilzomib | <u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² | <u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg | <u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg | <u>1. Jahr</u> 76 | <u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg |
| | <u>danach</u> 27 mg/m ² | <u>danach</u> 51,3 mg | <u>danach</u> 1 x 60 mg | <u>Folgejahr</u> 52 | <u>Folgejahr</u> 52 x 60 mg |
| Lenalidomid | 25 mg | 25 mg | 1 x 25 mg | 273 | 273 x 25 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 52 | 52 x 40 mg |
| <i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i> | | | | | |
| Carfilzomib | <u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² | <u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg | <u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg | 78 | <u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg |
| | <u>danach</u> 56 mg/m ² | <u>danach</u> 106,4 mg | <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg | | <u>Folgejahr</u> 156 x 10 mg + 78 x 30 mg + 78 x 60 mg |

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung / Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|--|--|--|--|--|
| Dexamethason | 20 mg | 20 mg | 1 x 20 mg | 104 | 104 x 20mg |
| <i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i> | | | | | |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | 2,47 mg | 1 x 2,5 mg | 32 | 32 x 2,5 mg + |
| Doxorubicin (pegyliert, liposomal) | 30 mg/m ² | 57 mg | 1 x 50 mg 1 x 20 mg | 8 | 8 x 50 mg + 8 x 20 mg |
| <i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i> | | | | | |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | 2,47 mg | 1 x 2,5 mg | 16 - 32 | 16 - 32 x 2,5 mg |
| Dexamethason | 20 mg | 20 mg | 1 x 20 mg | 32 - 64 | 32 - 64 x 20 mg |
| <i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i> | | | | | |
| Lenalidomid | 25 mg | 25 mg | 1 x 25 mg | 273 | 273 x 25 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | <u>1. Jahr</u> 84 <u>Folgejahr</u> 52 | <u>1. Jahr</u> 84 x 40 mg <u>Folgejahr</u> 52 x 40 mg |
| <i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | | |
| Elotuzumab | 10 mg/kg | 770 mg | 2 x 400 mg | <u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26 | <u>1. Jahr</u> 60 x 400 mg <u>Folgejahr</u> 52 x 400 mg |
| Lenalidomid | 25 mg | 25 mg | 1 x 25 mg | 273 | 273 x 25 mg |
| Dexamethason | <u>1.-2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg | <u>1.-2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg | 1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg | 52 | <u>1. Jahr</u> 30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg <u>Folgejahr</u> 26 x 8 mg + 26 x 20 mg + 26 x 40 mg |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | | |
| Daratumumab | 16 mg/kg | 1.232 mg | 3 x 400 mg + 1 x 100 mg | <u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13 | <u>1. Jahr:</u> 69 x 400 mg + 23 x 100 mg <u>Folgejahr:</u> 39 x 400 mg + |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung / Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|-----------------------|---------------------------------|---|--|--|
| | | | | | 13 x 100 mg |
| Lenalidomid | 25 mg | 25 mg | 1 x 25 mg | 273 | 273 x 25 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 52 | 52 x 40 mg |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i> | | | | | |
| Daratumumab | 16 mg/kg | 1.232 mg | 3 x 400 mg + 1 x 100 mg | <u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahr:</u> 13 | <u>1. Jahr:</u> 63 x 400 mg + 21 x 100 mg <u>Folgejahr:</u> 39 x 400 mg + 13 x 100 mg |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | 2,47 mg | 1 x 2,5 mg | 32 | 32 x 2,5 mg |
| Dexamethason | 20 mg | 20 mg | 1 x 20 mg | 64 | 64 x 20 mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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.

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Pomalidomid 4 mg | 21 HKP | 9.647,20 € | 1,77 € | 550,38 € | 9.095,05 € |
| Bortezomib 2,5 mg | 1 PIJ | 1.183,67 € | 1,77 € | 55,65 € | 1.126,25 € |
| Dexamethason 20 mg ⁵ | 50 TAB | 118,55 € | 1,77 € | 0,00 € | 116,78 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Bortezomib 2,5 mg | 1 PIJ | 1.183,67 € | 1,77 € | 55,65 € | 1.126,25 € |
| Carfilzomib 10 mg | 1 PIJ | 222,02 € | 1,77 € | 11,68 € | 208,57 € |

⁵ Festbetrag

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenaufgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Carfilzomib 30 mg | 1 PIJ | 644,06 € | 1,77 € | 35,05 € | 607,24 € |
| Carfilzomib 60 mg | 1 PIJ | 1.277,14 € | 1,77 € | 70,10 € | 1.205,27 € |
| Daratumumab 100 mg | 1 IFK | 506,67 € | 1,77 € | 27,44 € | 477,46 € |
| Daratumumab 400 mg | 1 IFK | 1.979,51 € | 1,77 € | 109,78 € | 1.867,96 € |
| Dexamethason 8 mg ⁵ | 100 TAB | 123,07 € | 1,77 € | 8,87 € | 112,43 € |
| Dexamethason 20 mg ⁵ | 20 TAB | 53,75 € | 1,77 € | 0,00 € | 51,98 € |
| Dexamethason 20 mg ⁵ | 50 TAB | 118,55 € | 1,77 € | 0,00 € | 116,78 € |
| Dexamethason 40 mg ⁵ | 50 TAB | 187,70 € | 1,77 € | 0,00 € | 185,93 € |
| pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg | 1 IFK | 762,00 € | 1,77 € | 41,58 € | 718,65 € |
| pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg | 1 IFK | 1.877,59 € | 1,77 € | 103,96 € | 1.771,86 € |
| Elotuzumab 400 mg | 1 PIK | 1.557,58 € | 1,77 € | 85,68 € | 1.470,13 € |
| Lenalidomid 25 mg | 21 HKP | 8.175,13 € | 1,77 € | 466,31 € | 7.707,05 € |
| Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat ; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates ; TAB = Tabletten | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

| Art der Leistung | Kosten pro Packung | Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte | Kosten pro Leistung ⁶ | Behandlungstage pro Jahr | Kosten pro Patient / Jahr |
|---|----------------------|--|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Elotuzumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)</i> | | | | | |
| Prämedikation⁷ | | | | | |
| Dexamethason | 20,05 € ⁹ | 17,56 € | 1,76 € | <u>1. Jahr</u> | <u>1. Jahr</u> |

⁶ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

⁷ Laut Fachinformation zu Empliciti® (Stand: August 2019)

| Art der Leistung | Kosten pro Packung | Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte | Kosten pro Leistung ⁶ | Behandlungstage pro Jahr | Kosten pro Patient / Jahr |
|--|---|--|----------------------------------|--|--|
| 8 mg, i.v. | 10 x 8 mg | (1,77 €; 0,72 €) | | 30 <u>Folgejahr</u> 26 | 52,68 € <u>Folgejahr</u> 45,66 € |
| Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. ⁸ | 18,56 € 5 x 4 mg | 14,82 € (1,77 €; 1,97 €) | 5,92 € | <u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26 | <u>1. Jahr</u> 177,84 € <u>Folgejahr</u> 154,13 € |
| Ranitidin 150 mg, oral | 19,85 € ⁹ 100 x 150 mg | 17,38 € (1,77 €; 0,70 €) | 0,17 € | <u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26 | <u>1. Jahr</u> 5,21 € <u>Folgejahr</u> 4,52 € |
| Paracetamol ¹⁰ 500 - 1000 mg, oral | 1,50 € ¹¹ 20 x 500 mg 1,06 € ¹¹ 10 x 1000 mg | 1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €] | 0,07 € - 0,10 € | <u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26 | <u>1. Jahr</u> 2,04 € - 2,91 € <u>Folgejahr</u> 1,77 € - 2,52 € |
| <i>Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason oder in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)</i> | | | | | |
| Prämedikation¹² | | | | | |
| Dexamethason 20 mg, i.v. | 16,59 € ⁹ 10 x 4 mg | 14,38 € [1,77 €; 0,44 €] | 7,19 € | <u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13 | <u>1. Jahr</u> 158,18 € <u>Folgejahr</u> 93,47 € |
| Paracetamol ¹⁰ 500 – 1000 mg, oral | 1,50 € ¹¹ 20 x 500 mg 1,06 € ¹¹ 10 x 1000 mg | 1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €] | 0,07 € - 0,10 € | <u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13 <u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13 | <u>1. Jahr</u> 1,50 € - 2,13 € <u>Folgejahr</u> 0,88 € - 1,26 € |
| Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. ⁸ | 18,56 € 5 x 4 mg | 14,82 € (1,77 €; 1,97 €) | 5,92 € | <u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> | <u>1. Jahr</u> 130,02 € <u>Folgejahr</u> |

⁸ Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).

⁹ Festbetrag

¹⁰ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

¹¹ Festbetrag Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels)

zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

¹² laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Juni 2019)

| Art der Leistung | Kosten pro Packung | Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte | Kosten pro Leistung ⁶ | Behandlungstage pro Jahr | Kosten pro Patient / Jahr |
|------------------------------------|-------------------------------------|--|----------------------------------|--|--|
| | | | | 13 | 77,06 € |
| Postmedikation¹² | | | | | |
| Prednison | 28,95 € ⁹ 100 x 20 mg | 25,76 € [1,77 €; 1,42 €] | 0,26 € | <u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13 | <u>1. Jahr</u> 5,67 € <u>Folgejahr</u> 3,35 € |

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die 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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 7. Juni 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pomalidomid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Juni 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pomalidomid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. September 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. September 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Oktober 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Oktober 2019 statt.

Mit Schreiben vom 29. Oktober 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. November 2019 übermittelt.

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. November 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 20. Februar 2018 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 23. Oktober 2019 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 29. Oktober 2019 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 6. November 2019 20. November 2019 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 26. November 2019 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 5. Dezember 2019 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 5. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken