

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 Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del))

Vom 20. Februar 2020

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 Ivacaftor (Kalydeco®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	10
	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	12
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14

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 Ivacaftor (Kalydeco®) wurde am 15. August 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Kalydeco® zur Behandlung der zystischen Fibrose 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.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Ivacaftor hat am 10. Oktober 2018 die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet „im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind“ erhalten. Das Verfahren zur Nutzenbewertung von Ivacaftor „zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation“ sind (2018-12-01-D-417), wurde wegen der Überschreitung der 50 Millionen € Umsatzgrenze im laufenden Verfahren eingestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 22. März 2019 über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-

Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO am 28. August 2019 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 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 Ivacaftor 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 Ivacaftor 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 Ivacaftor (Kalydeco®) gemäß Fachinformation

Kalydeco-Tabletten werden ferner angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA)

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.

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

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

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

zu 1. Zur Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen:

Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind“ ist Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (CFTR-Modulatoren) zugelassen.

Zur symptomatischen Behandlung der CF sind zusätzlich folgende Arzneimittel zugelassen:

Aztreonam (Cayston®), Carbocistein², Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa (Pulmozyme®), Levofloxacin³, Meronem, Mannitol (Bronchitol®), Pankreatin, Tobramycin.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.

zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind“, liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Für die Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor liegt für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ (Beschluss vom 16. Mai 2019) ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.
- Für LUM/IVA wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ (Beschluss vom 2. Juni 2016) ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Für Patienten die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen folgende weitere Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Für LUM/IVA wurde für die Patientengruppe „Kinder im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 5 Jahren“ (Beschluss vom 15. August 2019) ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.
- Für LUM/IVA liegt für die Patientengruppe „Kinder im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren“ (Beschluss vom 2. August 2018) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung. In der vorliegenden Evidenz wird eine Arzneimitteltherapie mit LUM/IVA

² Für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene mit CF zugelassen

³ Nur für erwachsene Patienten mit CF zugelassen

empfohlen. In der vorliegenden Indikation wird deshalb LUM/IVA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Den Patienten sollte zusätzlich, sofern indiziert, eine symptomatische Therapie mit den oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung gestellt werden. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie.

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 Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor (IVA + TEZ/IVA) wie folgt bewertet:

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + TEZ/IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein indirekter Vergleich zwischen IVA + TEZ/IVA und Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) vorgelegt. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie VX12-809-103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie VX12-809-104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. In beiden Armen der Studien 106, 103 und 104 erhielten die Patienten zusätzlich eine bestmögliche symptomatische Therapie (BSC).

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patienten zum Studieneinschluss und im Verlauf der Studien 106, 103 und 104 jeweils eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte.

Bei der zulassungsbegründenden Studie VX14-661-106 (nachfolgend Studie 106) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III. Die Patienten der Studie 106 wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (IVA + TEZ/IVA + BSC; N=251) oder den Vergleichsarm (Placebo + BSC; N=259) randomisiert, stratifiziert nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und FEV₁ (< 70% vs. ≥ 70%).

In die Studie 106 wurden Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und bei denen eine bestätigte Diagnose der zystischen Fibrose, definiert als Schweißchloridwert ≥ 60 mmol/l, vorlag. Die eingeschlossenen Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen FEV₁ von ≥ 40% und ≤ 90% des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Patienten, die bereits mit LUM/IVA behandelt worden sind, wurden von der Studienpopulation

ausgeschlossen. Die Dosierung von IVA und TEZ/IVA erfolgte in der Studie 106 entsprechend der Fachinformation.

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (nachfolgend Studien 103 und 104) handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III. In die Studie 103 wurden 559 Patienten und in die Studie 104 wurden 563 Patienten eingeschlossen und jeweils randomisiert im Verhältnis 1:1:1 den folgenden Studienarmen zugeteilt: LUM (600 mg, 1-mal täglich)/ IVA (250 mg, alle 12 Stunden), LUM (400 mg, alle 12 Stunden)/ IVA (250 mg, alle 12 Stunden) und Placebo. Für die Nutzenbewertung ist die nicht-zulassungskonforme Intervention LUM (600 mg, 1-mal täglich)/ IVA nicht relevant. In der Studie 103 wurden in die 3 Behandlungsarme jeweils 185 vs. 187 vs. 187 Patienten und in die Studie 104 jeweils 187 vs. 189 vs. 187 Patienten eingeschlossen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind bis auf die Definition der bestätigten Diagnose der zystischen Fibrose weitgehend vergleichbar mit den für die Studie 106 beschriebenen Kriterien. Eine zystische Fibrose war in den Studien 103 und 104 definiert als ein Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/l oder 2 zystische fibroseverursachende Mutationen und eine chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale / ernährungsbezogene Abnormitäten. Die Stratifizierungsfaktoren waren in beiden Studien identisch zu denen in der Studie 106: Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich), das FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 70 %).

Als primärer Endpunkt der Studien 106, 103 und 104 wurde die „absolute Veränderung des FEV₁%“ (Anteil des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens) erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Die Behandlungsdauer betrug in den Studien 106, 103 und 104 jeweils 24 Wochen.

Darüber hinaus wurde im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer auch die einarmige, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 (nachfolgend Studie 110; IVA + TEZ/IVA) mit Datenschnitt zu Woche 96 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-111) als auch mit heterozygoter F508del-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie 110 wird aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.

Morbidität

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde in den Studien 106, 103 und 104 jeweils als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Im adjustierten indirekten Vergleich wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.

Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Schweißchloridkonzentration (mmol/l)

Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde nur in der Studie 106 erfasst. In den Studien 103 und 104 wurde dieser Endpunkt jeweils nicht erhoben, sodass auf Basis der vorliegenden Daten kein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber LUM/IVA über den Brückenkomparator Placebo möglich war.

Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich in der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen operationalisiert als Ereignisrate pro Jahr kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate pro Jahr ein statistisch signifikanter Nachteil von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.

Die Ergebnisse des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs sind für diesen Endpunkt jedoch mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Der Brückenkomparator für den adjustierten indirekten Vergleich der Studien 106 (IVA + TEZ/IVA vs. Placebo) sowie 103 (LUM/IVA vs. Placebo) und 104 (LUM/IVA vs. Placebo) ist Placebo. Die Anzahl der Ereignisse pro Patientenzahl im Placebo-Arm der Studie 106 (IVA + TEZ/IVA vs. Placebo) ist mit 0,28 deutlich geringer als in den beiden Placebo-Armen der Studien mit LUM/IVA (Studie 103: 0,54; Studie 104: 0,69). Die Anzahl an pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierungen führen, in den jeweiligen Verum-Armen liegen in den drei Studien dagegen in einer vergleichbaren Größenordnung: Studie 106 (IVA + TEZ/IVA vs. Placebo): 0,23; Studie 103 (LUM/IVA vs. Placebo): 0,21 und Studie 104 (LUM/IVA vs. Placebo): 0,27 pro Patientenzahl.

Zudem bestehen deutliche Imbalancen zwischen den Studien 106 und den Studien 103/104 hinsichtlich des Baseline-Parameters Region. In der Studie 106 stammte der überwiegende Teil der Patienten aus Europa, während in den Studien 103/104 der überwiegende Teil der Patienten in den USA eingeschlossen wurde. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Bedingungen einer Hospitalisierung von der Ausgestaltung des jeweiligen Gesundheitssystems abhängig sind, sind die Ergebnisse nicht valide interpretierbar.

Aufgrund dieser erheblichen Unsicherheiten und dem Ergebnis, dass sich in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt hat, führt der festgestellte statistisch signifikante Nachteil von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von IVA + TEZ/IVA.

Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert.

Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)

Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie die gastrointestinale Domäne. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.

Für die Domäne Atmungssystem wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass die klinische Relevanz des in der Mittelwertdifferenz beobachteten Effektes nicht einschätzbar ist.

Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Der Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-score wurde in den Studien 106, 103 und 104 für Patienten unter 20 Jahre erhoben. Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion erfasst.

Für die einzelnen Domänen des CFQ-R legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils ausschließlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges`g vor.

Für die Patientenversion wurde für die Domäne Therapiebelastung im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass die klinische Relevanz des beobachteten Effektes nicht einschätzbar ist.

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung wurde im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs und Therapieabbrüche aufgrund UEs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren jeweils zusätzliche Auswertungen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose zuzuordnenden

Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen vorgelegt, die für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Auswertungen zu den SUEs geht ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können nicht in die Auswertungen ein. Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund UEs sind die vorgelegten Daten nicht verwertbar.

Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Ausschlag (PT) im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen IVA + TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von IVA + TEZ/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen IVA + TEZ/IVA und Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkompator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Nachteil von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.

Aufgrund bestehender Unsicherheiten hinsichtlich möglicher regionaler Unterschiede bei der Hospitalisierung und der Tatsache, dass in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde, führt der festgestellte Nachteil von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von IVA + TEZ/IVA.

Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt, wobei die klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.

Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne des CFQ-R konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied von IVA + TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen IVA + TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ivacaftor (IVA) in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.“

Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von IVA + TEZ/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen IVA + TEZ/IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Nachteil von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.

Aufgrund bestehender Unsicherheiten hinsichtlich möglicher regionaler Unterschiede bei der Hospitalisierung und der Tatsache, dass in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde, führt der festgestellte Nachteil von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von IVA + TEZ/IVA.

Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt, wobei die klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.

Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne des CFQ-R konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied von IVA + TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen IVA + TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für IVA + TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA.

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

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (15. August 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁴.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6106 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,75 %⁵ (3740 Patienten).
2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 72,6 %³ (2715 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,71 % ergeben sich 2381 Patienten in der Zielpopulation.

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 Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2020):

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

⁴ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

⁵ Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2017. Bonn: Mukoviszidose e.V.; 2018

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor soll nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2020).

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.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Tezacaftor/ Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/ Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Tezacaftor/ Ivacaftor	100 mg/ 150 mg	100 mg/ 150 mg	1 x 100 mg/ 150 mg	365	365 x 100 mg/ 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lumacaftor/ Ivacaftor	400 mg/ 250 mg	800 mg/ 500 mg	4 x 200 mg/ 125 mg	365	1.460 x 200 mg/ 125 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor	56 FTA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Tezacaftor/ Ivacaftor	28 FTA	6.404,90 €	1,77 €	365,20 €	6.037,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lumacaftor/ Ivacaftor	112 FTA	12.076,19 €	1,77 €	689,09 €	11.385,33 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020

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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 12. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. 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 Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Januar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 7. Januar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Januar 2020 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 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Januar 2020 4. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken