

# 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 Ropeginterferon alfa-2b

Vom 5. März 2020

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) 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.....	12
2.4	Therapiekosten .....	12
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>15</b>

## 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ropeginterferon alfa-2b ist der 15. September 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. August 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b 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 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b 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 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) gemäß Fachinformation**

Besremi ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

Hydroxyurea

- b) Mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

Ruxolitinib

### 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.

---

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

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. In der Indikation Polycythaemia vera liegt für Hydroxyurea und Ruxolitinib eine Zulassung vor.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen die Phlebotomie und prinzipiell die allogene Stammzelltransplantation in Betracht. Die allogene Stammzelltransplantation wird in der vorliegenden Therapiesituation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Zudem sieht der G-BA die Splenektomie und Milzbestrahlung im vorliegenden Anwendungsgebiet der „Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung“ als nicht relevant an.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

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

- Ruxolitinib – Beschluss vom 15. Oktober 2015

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

Die Evidenz zur Therapie der Polycythaemia vera ist limitiert. Es konnten keine methodisch adäquaten Leitlinien identifiziert werden. Auf Basis ergänzender Evidenz (British Committee for Standards in Haematology, 2005; Marchioli R et al., 2014) lässt sich feststellen, dass eine Senkung des Hämatokrit-Wertes durch Phlebotomien und Hydroxyurea mit einem Zielwert von < 45% gegenüber einem Zielwert von 45-50 % bei Patienten mit Polycythaemia vera zu einer signifikant niedrigeren Rate an schwerwiegenden Thrombosen und kardiovaskulärer Mortalität führt. Die gängige Therapie zur Absenkung eines erhöhten Hämatokrit-Werts besteht in der Aderlasstherapie (Phlebotomie) und, insbesondere wenn ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse vorliegt, in der zytoreduktiven Therapie mit Hydroxyurea oder Interferonen. Interferone sind mit Ausnahme von Ropoginterferon alfa-2b nicht für die Therapie der Polycythaemia vera zugelassen. Auf Grundlage der Zulassung und der vorliegenden Evidenz hat der G-BA entsprechend Hydroxyurea als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten bestimmt, die nicht vorbehandelt oder mit Hydroxyurea vorbehandelt, aber nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind. Diese Patientengruppe umfasst auch Patienten, die auf Hydroxyurea bisher nicht ausreichend angesprochen haben.

Eine weitere vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation stellen vorbehandelte Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, dar. Für diese Behandlungssituation konnten zwei systematische Übersichtsarbeiten für den Wirkstoff Ruxolitinib identifiziert werden. Beide Übersichtsarbeiten zeigen einen klinischen Nutzen von Ruxolitinib bei Patienten mit nachgewiesener Intoleranz oder Resistenz gegenüber Hydroxyurea auf Grundlage der Zulassungsstudie. Verbesserungen konnten u.a. in der Kontrolle des Hämatokrit-Wertes und dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen gegenüber einer Standardtherapie gezeigt werden. Im G-BA Beschluss zur Ruxolitinib vom 15. Oktober 2015 wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib

gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes vor dem Hintergrund von Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität festgestellt. Daher hat der G-BA für Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, auf Basis der Zulassung, der Evidenz und des vorliegenden G-BA Beschlusses, Ruxolitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 Ropeginterferon alfa-2b wie folgt bewertet:

- a) Nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zum einen die Daten der abgeschlossenen, offenen, randomisierten Studie PROUD-PV und zum anderen die Daten der Extensionsstudie CONTINUATION-PV vor.

#### PROUD-PV

In der Studie PROUD-PV wurde Ropeginterferon alfa-2b gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Hydroxyurea verglichen. Die Studiendauer betrug 12 Monate. In die Studie wurden sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Die Studie wurde in 48 Zentren in Europa durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte zwischen Oktober 2013 und April 2016.

Therapienaive Patienten mussten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: > 60 Jahre, mindestens 1 vorausgegangenes (mit Polycythaemia vera assoziiertes) kardiovaskuläres Ereignis, schlechte Toleranz von Phlebotomien. Mit Hydroxyurea vorbehandelte Patienten mussten Non-Responder in Bezug auf den primären Endpunkt (Hämatokrit < 45 % ohne Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate, Thrombozytenzahl <  $400 \times 10^9/l$ , Leukozytenzahl <  $10 \times 10^9/l$ , normale Milzgröße) sein. Außerdem durften sie nicht länger als 3 Jahre mit Hydroxyurea vorbehandelt sein und durften keine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxyurea zeigen.

Die Patienten in der PROUD-PV Studie waren im Mittel 59 bzw. 58 Jahre alt und der Großteil war therapienaiv (etwa 65 % bzw. 70 %). Mit Hydroxyurea vorbehandelte Patienten hatten die Behandlung im Mittel für etwa 12 Monate vorher erhalten. Bis auf einen Patienten mit fehlender JAK2-Mutationsbestimmung wiesen alle Patienten eine JAK2-Mutation auf.

Insgesamt wurden 257 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 127 Ropeginterferon alfa-2b, N = 130 Hydroxyurea). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach vorheriger Hydroxyurea-Behandlung (ja / nein), Alter ( $\leq 60$  /  $> 60$  Jahre) sowie Vorliegen eines thromboembolischen Ereignisses in der Vorgeschichte (ja / nein). Von den randomisierten Patienten erhielten 254 Patienten die Studienmedikation (N = 127 Ropeginterferon alfa-2b, N = 127 Hydroxyurea). Die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b und Hydroxyurea erfolgte gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation. Die Patienten erhielten in beiden Studienarmen, sofern keine Kontraindikationen vorlagen, täglich 100 mg Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation. Zudem sollte eine Phlebotomie bei

einem Hämatokritwert > 45 % erfolgen. Mit Hydroxyurea vorbehandelte Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea waren, wurden zu Beginn mit einer unveränderten, individuellen Hydroxyurea-Dosierung weiterbehandelt. Da diese Patienten auf Hydroxyurea bislang nicht ausreichend angesprochen hatten, sollte in der Studie eine responsegesteuerte Dosisanpassung von Hydroxyurea in einem zweiwöchigen Intervall erfolgen. Angaben zur tatsächlich durchgeführten Dosisanpassung bei diesen Patienten sind in den Studienunterlagen nicht vorhanden.

### CONTINUATION-PV

Bei der Studie CONTINUATION-PV handelt es sich um eine offene Phase IIIb-Extensionsstudie, welche die Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Ropeginterferon alfa-2b in Patienten mit Polycythaemia vera, die vorher an der PROUD-PV Studie teilgenommen haben, untersucht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Studie einen Datenschnitt nach 24 Monaten vor. Somit umfassen die vorgelegten Auswertungen einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten. Vor dem Hintergrund des chronischen und langsamen Verlaufs der Polycythaemia vera, sieht der G-BA Langzeitdaten als sehr relevant an. Jedoch können die Ergebnisse der Studie CONTINUATION-PV aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden:

Die Studie war zu Beginn ausschließlich als nicht vergleichende Extensionsstudie für den Ropeginterferon alfa-2b-Arm der PROUD-PV-Studie angelegt. Eine Modifikation des Studiendesigns zur Integration des Vergleichsarms mit Hydroxyurea bzw. einer Therapie nach Maßgabe des Arztes erfolgte erst etwa 9 Monaten nachdem der erste Patient die Studie PROUD-PV abgeschlossen hatte. Durch den verzögerten Übergang der Patienten des Vergleichsarms standen im ersten Jahr der CONTINUATION-PV Studie weniger als 40 % der mit Hydroxyurea-behandelten Patienten unter Beobachtung. Hinzu kommt, dass nur 171 der 254 Patienten (ca. 67 %) aus der Studie PROUD-PV in die Extensionsstudie wechselten. Davon wechselten 95 Patienten aus dem Ropeginterferon-alfa-2b-Arm (ca. 75 %) und 76 Patienten aus dem HU-Arm (60 %). Somit unterscheidet sich der Anteil der Patienten, die in die Extensionsstudie wechselten, zwischen den Studienarmen um 15 Prozentpunkte. Hierdurch ist die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen der Studie nicht mehr gewährleistet.

Mögliche Selektionseffekte bezüglich des Vergleichsarms der Extensionsstudie zeigen sich auch in den durch den pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Patientencharakteristika zu den Patienten, die in die CONTINUATION-PV Studie übergingen oder nicht übergingen. So wurde beispielsweise aus dem Hydroxyurea-Arm der PROUD-PV-Studie ein relevant höherer Anteil an Patienten, die zum Screeningzeitpunkt der PROUD-PV-Studie eine parallel vorhandene Hypertension aufwiesen (56,6 % vs. 34,3 %), Phlebotomien erhielten (42,1 % vs. 22,9 %) oder einen höheren medianen Hämatokritwert zeigten (49,9 % vs. 46 %), in die Extensionsstudie eingeschlossen.

Weitere Selektionseffekte sind durch die vorgegebenen Einschlusskriterien der CONTINUATION-PV-Studie möglich. So konnten in die Studie nur Patienten eingeschlossen werden, die einen Nutzen durch die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b durch die Normalisierung bzw. Reduktion von relevanten Blutwerten (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten), eine Normalisierung der Milzgröße oder einen anderen klaren medizinischen Vorteil beispielsweise durch die Normalisierung Krankheits-assoziiertes mikrovaskulärer Symptome oder eine relevante Reduktion der JAK-2 Allellast zeigten.

Hinzu kommt, dass in der CONTINUATION-PV Studie nicht die gleichen Vorgaben an die Behandlung der Patienten zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm bestehen. So sind für den Vergleichsarm (Hydroxyurea/Therapie nach Maßgabe des Arztes)

beispielsweise keinerlei Vorgaben bezüglich möglicher Dosisanpassungen vorgeschrieben. Weiterhin war für Patienten des Interventionsarms, denen Ropeginterferon alfa-2b durch den Arzt alle zwei Wochen verabreicht wurde, gleichzeitig auch eine Blutentnahme vorgesehen. Dagegen mussten die Patienten im Vergleichsarm und Patienten, die Ropeginterferon alfa-2b mittels des Fertipens zu Hause anwendeten, nur alle drei Monate zur Visite erscheinen. Da bei der Blutuntersuchung auch der Hämatokritwert untersucht wurde, konnten die Ärzte entsprechend bei Patienten, denen Ropeginterferon alfa-2b durch den Arzt verabreicht wurde, eher auf notwendige Dosisanpassungen reagieren.

In der Gesamtschau lässt sich feststellen, dass aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel der CONTINATION-PV-Studie eine hinreichend sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich ist, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Studie PROUD-PV, die einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten umfassen, berücksichtigt.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Im Endpunkt Gesamtüberleben trat nur ein Ereignis im Interventionsarm und kein Ereignis im Vergleichsarm auf. Die Darstellung eines Effektschätzers ist nicht informativ. Der Unterschied ist insgesamt statistisch nicht signifikant. Ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für den Endpunkt Mortalität ist somit nicht belegt.

#### Morbidität

##### *Hämatologisches Ansprechen*

Der Endpunkt hämatologisches Ansprechen ist definiert als ein Hämatokritwert  $< 45\%$  in Verbindung mit einem Phlebotomie-freien Zeitraum von mindestens 3 Monaten sowie einer Thrombozytenzahl  $< 400 \times 10^9/L$  und einer Leukozytenzahl  $< 10 \times 10^9/L$ . Dieser Endpunkt wurde post-hoc durch den pharmazeutischen Unternehmer als primärer Endpunkt definiert. Prä-spezifiziert war in der PROUD-PV-Studie das hämatologische Ansprechen analog der oben beschriebenen Definition und als zusätzliches Kriterium eine Normalisierung der Milzgröße. Als Grund für die Änderung geht aus dem Bewertungsbericht der EMA hervor<sup>2</sup>, dass eine signifikante Splenomegalie nur bei einem geringen Anteil der Patienten zur Baseline vorhanden war und nur geringe Fluktuationen in der Milzgröße in der Studie festgestellt wurden.

Die Indikation für eine Phlebotomie ergibt sich direkt aus einem erhöhten Hämatokrit-Wert, da eine Senkung des Hämatokrit -Wertes auf unter 45 % als wichtiger Schwellenwert erachtet wird, an dem die Frequenz der Phlebotomien anzupassen ist. Phlebotomien gehen mit Einbußen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten und mit einem erhöhten Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen einher. Die Kontrolle des Hämatokrit-Werts und eine dadurch bedingte fehlende Indikation für eine Phlebotomie werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet. Der Endpunkt Hämatologisches Ansprechen wird in der vorliegenden Operationalisierung „Hämatokritwert  $< 45\%$  in Verbindung mit einem Phlebotomie-freien Zeitraum von mindestens 3 Monaten“ daher als patientenrelevant bewertet.

---

<sup>2</sup> Besremi: EPAR- Public Assessment Report – 8. Mai 2019

Es zeigt sich für den post-hoc definierten Endpunkt ohne Berücksichtigung der Milzgröße kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Relatives Risiko = 0,82 [0,64; 1,05]). Somit ist ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für den Endpunkt hämatologisches Ansprechen nicht belegt.

#### *Phlebotomien*

Bezüglich der Rate der Phlebotomien, die aufgrund eines Hämatokrits von > 45 % durchgeführt wurden, zeigen sich für die gesamte Studiendauer von 12-Monaten sowie für die Titrationsphase (Woche 1-12) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die Erhaltungsphase (Woche 13 - 52) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ropeginterferon alfa-2b vor (Relatives Risiko: 1,55 [1,19; 2,02]).

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS), liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für den Endpunkt Gesundheitszustand ist somit nicht belegt.

#### Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PROUD-PV nicht erhoben.

#### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in beiden Studienarmen bei > 80 % der Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden lediglich ergänzend dargestellt.

Hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3) und Abbruch wegen UE liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Bei den spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), dem darin enthaltenen PT Übelkeit, sowie im PT Grippe zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea.

Die Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Reduktion von Nebenwirkungen eingeschätzt.

Somit ergeben sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers zum einen die offene, randomisierte Phase III-Studie PROUD-PV mit einer Studiendauer von 12 Monaten zum Vergleich von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea vorgelegt. Zum anderen legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Phase IIIb-Extensionsstudie CONTINUATION-PV vor, die

insgesamt einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten umfassen. Die Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die vorher an der PROUD-PV-Studie teilgenommen haben.

Aufgrund von methodischen Mängel der Extensionsstudie (z.B. Ungleiche Vorgaben an die Behandlung der Patienten zwischen den Studienarmen, mögliche Selektionseffekte durch spezifische Einschlusskriterien, relevant unterschiedlicher Anteil an Patienten, die aus den beiden Studienarmen der PROUD-PV-Studie in die Extensionsstudie übergangen) ist eine hinreichend sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Studie PROUD-PV, die einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten umfassen, berücksichtigt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte hämatologisches Ansprechen und Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Phlebotomien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ropeginterferon alfa-2b für den Zeitraum der Erhaltungsphase gegenüber Hydroxyurea. Dieser Unterschied wird nicht als hinreichend gewertet, um insgesamt einen Nachteil für die Endpunktkategorie Morbidität abzuleiten.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PROUD-PV nicht erhoben.

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3) und Abbruch wegen UE liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Vorteile von Ropeginterferon alfa-2b zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs. Diese Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Reduktion von Nebenwirkungen eingeschätzt und führen deshalb nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens.

Zusammenfassend ist für nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea nicht belegt.

In Einzelfällen kann die Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b eine relevante Therapieoption darstellen.

b) Mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Gruppe der mit Hydroxyurea vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von

Ropeginterferon alfa-2b gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ruxolitinib) vorgelegt.

#### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Besremi<sup>®</sup>“ mit dem Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b. Der Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

- a) Nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind
  - b) Mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind
- a) Nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Hydroxyurea bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der 12-monatigen Phase III-Studie PROUD-PV und der dazugehörigen Extensionsstudie CONTINUATION-PV vor. Aufgrund von methodischen Mängeln der Extensionsstudie ist eine hinreichend sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit wird für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die PROUD-PV-Studie berücksichtigt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Mortalität) sowie für die Endpunkte hämatologisches Ansprechen und Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS) der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Phlebotomien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ropeginterferon alfa-2b für den Zeitraum der Erhaltungsphase gegenüber Hydroxyurea. Dieser Unterschied wird nicht als hinreichend gewertet, um insgesamt einen Nachteil für die Endpunktkategorie Morbidität abzuleiten. Es fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3) und Abbruch wegen UE liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Vorteile von Ropeginterferon alfa-2b zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs. Diese Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Reduktion von Nebenwirkungen eingeschätzt und führen deshalb nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich kein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea.

In Einzelfällen kann die Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b eine relevante Therapieoption darstellen.

- b) Mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für die vorliegende Patientenpopulation daher nicht belegt.

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

- a) Nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben sind mit Unsicherheiten verbunden. Zum einen sind die Angaben in den Quellen zur Prävalenz der Polycythaemia vera mit Unsicherheiten behaftet, da es an Studien zur Prävalenz der Polycythaemia vera in Deutschland mangelt und sich Studien anderer europäischer Ländern häufig auf myeloproliferative Erkrankungen allgemein und nicht spezifisch auf Polycythaemia vera beziehen. Zudem sind einige der herangezogenen Studien veraltet. In seiner Berechnung lässt der pharmazeutische Unternehmer weiterhin unberücksichtigt, dass Ropeginterferon alfa-2b nur für erwachsene Patienten zugelassen ist und bezieht die Prävalenzangaben auf die gesamte Bevölkerung Deutschland. Daher ist in diesem Rechenschritt tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. In seiner weiteren Berechnung zieht der pharmazeutische Unternehmer den Anteilswert für alle Patienten mit Splenomegalie ab, obwohl Ropeginterferon alfa-2b nur für Patienten mit symptomatischen Splenomegalie nicht angezeigt ist. Hierdurch kommt es tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen. Weiterhin fehlen Angaben zu Patienten mit Kontraindikationen. Zuletzt vernachlässigt der pharmazeutische Unternehmer bei der Berechnung des Anteilswertes der Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, dass nicht alle Patienten mit Polycythaemia vera eine Erstlinientherapie mit Hydroxyurea erhalten. Hieraus ergibt sich eine Überschätzung der Zielpopulation.

- b) Mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem vorherigen Beschluss zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Polycythaemia vera (15. Oktober 2015) zugrunde gelegt.

Begründung: Nach Auffassung des G-BA stellen die hier vorliegenden Patientenzahlen keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem vorherigen Beschluss zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Polycythaemia vera dar. So sind die dort vorgelegten Patientenzahlen zwar aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zur Inzidenz und Prävalenz der Polycythaemia vera sowie aufgrund der unklaren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Allerdings trifft dies auf die vorgelegten Patientenzahlen gleichermaßen zu. Zudem

ist der Anteilswert der Patienten mit einer Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea im Rahmen der vorliegenden Patientenzahlen überschätzt, da der pharmazeutische Unternehmer außer Acht lässt, dass nicht alle Patienten mit Polycythaemia vera eine Erstlinientherapie mit Hydroxyurea erhalten. Dies zeigt sich auch darin, dass die ermittelten Patientenzahlen im Verfahren zu Ruxolitinib kleiner sind, obwohl das Anwendungsgebiet von Ruxolitinib nicht auf Patienten ohne symptomatische Splenomegalie beschränkt ist und somit ein breiteres Patientenkollektiv mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea adressiert.

### 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 Besremi® (Wirkstoff: Roppeginterferon alfa-2b) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Januar 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Roppeginterferon alfa-2b soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Polycythaemia vera erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2020).

#### Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Roppeginterferon alfa-2b	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Hydroxyurea	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Patientenpopulation b)				
Ruxolitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

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

Die Dosis von Roppeginterferon alfa-2b sollte laut Fachinformation individuell alle zwei Wochen um 50 µg bei einer Anfangsdosis von 100 µg erhöht werden. Die maximal empfohlene Einzeldosis beträgt 500 µg alle 14 Tage. Daher wird für die Kostenberechnung eine Dosisspanne von 100 µg – 500 µg angenommen. Da der Fertipen nach Öffnung 30 Tage haltbar ist, wird für die untere Spanne von 100 µg bei einem 14-tägigen Intervall eine zweimalige Anwendung des Fertipens angenommen.

Gemäß den jeweiligen Fachinformationen wird für Hydroxyurea eine kontinuierlich eingenommene Dosis von durchschnittlich 500 – 1000 mg / Tag und für Ruxolitinib eine Spanne von 2 x 5 mg – 2 x 25 mg angenommen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlung stag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Roppeginterferon alfa-2b	100 – 500 µg	50 – 500 µg	0,5 – 2 x 250 µg	26,1	13,1 – 52,2 x 250 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Hydroxyurea	500 – 1000 mg	500 – 1000 mg	1 – 2 x 500 mg	365	365 – 730 x 500 mg
Patientenpopulation b)					
Ruxolitinib	5 - 25 mg	2 x 5 mg – 2 x 25 mg	2 x 5 mg – 2 x 20 mg + 2 x 5 mg	365	730 x 5 mg – 730 x 5 mg + 730 x 20 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ropeginterferon alfa-2b, 250 µg	1 PEN	2.778,32 €	1,77 €	155,39 €	2.621,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Hydroxyurea, 500 mg	100 HKP	82,90 €	1,77 €	3,41 €	77,72 €
Patientenpopulation b)					
Ruxolitinib, 5 mg	56 TAB	2.005,48 €	1,77 €	111,26 €	1.892,45 €
Ruxolitinib, 20 mg	56 TAB	3.953,60 €	1,77 €	222,51 €	3.729,32 €
PEN = Fertipen, HKP = Hartkapsel, TAB = Tablette					

Stand Lauer-Taxe: 15. 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.

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

### **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 26. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Roppeginterferon alfa-2b beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. August 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 Roppeginterferon alfa-2b beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Dezember 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Januar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 28. Januar 2020 statt.

Am 27. Februar 2020 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 27. Februar 2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 12. Dezember 2019. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 25. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. März 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. Januar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Februar 2020 19. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. März 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. März 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken