

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 Larotrectinib (solide Tumore, Histologie- unabhängig)

Vom 2. April 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 Larotrectinib (Vitrakvi®) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 5 |
| 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung..... | 9 |
| 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 10 |
| 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 11 |
| 2.4 Therapiekosten | 11 |
| 3. Bürokratiekosten | 15 |
| 4. Verfahrensablauf | 15 |

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 Larotrectinib ist der 15. Oktober 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 15. Oktober 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2020 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 Larotrectinib 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 Larotrectinib 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 Larotrectinib (Vitrakvi®) gemäß Fachinformation

VITRAKVI als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Best-Supportive-Care
und
- chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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.

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

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., 2. und 3.

Neben Larotrectinib gibt es bislang keine spezifischen, für die Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen. Angesichts der vorliegenden Besonderheit eines Tumoragnostischen Anwendungsgebietes könnten somit theoretisch sämtliche, unabhängig vom NTRK-Genfusionsstatus zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel oder nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden. Ein solches Vorgehen erscheint konkret für das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch nicht sinnvoll, siehe auch 4. Kriterium.

zu 4.

Zur Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion gibt es neben Larotrectinib bislang keine weiteren zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen. Vor dem Hintergrund, dass es sich um einen neuen Biomarker in der Krebstherapie handelt, liegen keine Hinweise darauf, dass Patienten, die eine NTRK-Genfusion aufweisen, derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patienten ohne bzw. mit unbekannter NTRK-Genfusion.

Laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Larotrectinib kommt eine Therapie mit Larotrectinib nur für Patienten in Betracht, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. In der Fachinformation zu Larotrectinib (VITRAKVI; Stand September 2019) wird unter Abschnitt 4.4 näher ausgeführt, dass Larotrectinib nur verwendet werden sollte, wenn keine Therapieoptionen zur Verfügung stehen, für die ein klinischer Nutzen festgestellt wurde, oder wenn diese Therapieoptionen ausgeschöpft sind (d. h. keine zufriedenstellenden Therapieoptionen). In dieser Therapiesituation stellt eine Best-Supportive-Care eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Darüber hinaus spezifiziert das zugelassene Anwendungsgebiet von Larotrectinib, dass Larotrectinib bei einer Erkrankung angewendet werden kann, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt. Hierbei kann es sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Larotrectinib sowie den Aussagen von medizinischen Experten im Stellungnahmeverfahren insbesondere um eine chirurgische Resektion handeln, die wahrscheinlich zur einer Funktionseinschränkung oder einem entstellenden Resektionsergebnis führt, oder die eine Amputation von Extremitäten umfasst.

Liegt diese Therapiesituation bei einem Patienten vor, in der eine chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, den Therapiestandard für das jeweilige patientenindividuelle Erkrankungs- und Behandlungsstadium darstellt, dann ist davon auszugehen, dass patientenindividuell ein klinischer Nutzen durch die chirurgische Resektion zu erwarten ist. Daher stellt jene chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für bestimmte, patientenindividuelle Therapiesituationen im vorliegenden Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Vergleich mit Larotrectinib dar.

Daher wird insgesamt für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist, vom G-BA als eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: „Best-Supportive-Care“.

Die mit dem vorliegenden Beschluss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst weiterhin „Best-Supportive-Care“ und zudem die Behandlungsoption einer chirurgischen Resektion im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Hiermit werden auch entsprechenden Einwände aus den Stellungnahmen berücksichtigt.

Eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens aufgrund der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht erforderlich, da der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung selber von „Best-Supportive-Care“ als alleiniger zweckmäßigen Vergleichstherapie abweicht und stattdessen eine „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer dabei in Betracht gezogenen Therapieoptionen gehen zum Teil über die oben genannte hinaus, umfassen diese jedoch.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Larotrectinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Larotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis:

Im Dossier für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudien zu Larotrectinib herangezogen. Hierbei handelt es sich um die Studien NAVIGATE, LOXO-TRK-14001 und SCOUT, in die, je nach Studie, erwachsene und / oder pädiatrische Patienten mit metastasierten oder lokal fortgeschrittenen soliden Tumoren eingeschlossen wurden,

NAVIGATE

Die Studie NAVIGATE ist eine seit Oktober 2015 laufende, nicht kontrollierte, multizentrische Basket-Studie der Phase II.

In die Studie wurden Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und Nachweis einer NTRK-Genfusion eingeschlossen, die zuvor eine adäquate Standardtherapie erhalten hatten oder die für eine solche nicht infrage kamen. Im Rahmen des Basket-Designs wurden die Patienten entsprechend der Tumorentität verschiedenen Kohorten zugeordnet: Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), Schilddrüsenkarzinom, Weichteilsarkom, Kolorektalkarzinom, Speicheldrüsenkrebs, Gallengangskarzinom, primärer Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS), andere solide Tumore.

Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 umfasste die Studie insgesamt 82 Patienten die mit Larotrectinib behandelt wurden.

LOXO-TRK-14001

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine seit Mai 2014 laufende, nicht kontrollierte, multizentrische Dosisescalations-Studie der Phase I.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen, für die eine Standard-Chemotherapie ungeeignet ist, oder für die keine Standard- oder kurativen Therapien existieren.

Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 umfasste die Studie 72 Patienten die mit Larotrectinib behandelt wurden; mit NTRK-Genfusion (n = 10), ohne NTRK-Genfusion (n = 62).

SCOUT

Die Studie SCOUT ist eine seit Dezember 2015 laufende, nicht kontrollierte, multizentrische Dosisescalations- und Expansions-Studie der Phase I.

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis 21 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, die entweder ein Rezidiv, einen Progress oder ein Nichtansprechen auf verfügbare Therapien aufwiesen, oder für die keine Standardtherapien oder kurative systemische Therapien zur Verfügung standen.

Ältere Patienten wurden unabhängig von der dokumentierten NTRK-Genfusion eingeschlossen. Für Patienten mit infantilem Fibrosarkom musste aufgrund der bekannten hohen Prävalenz einer NTRK-Genfusion in dieser Tumorentität kein dokumentierter Nachweis vorliegen. Weiterhin konnten Patienten mit lokal fortgeschrittenem infantilem Fibrosarkom auch dann eingeschlossen werden, wenn die Möglichkeit einer potenziell kurativen Resektion bestand, hierzu jedoch eine entstellende Operation oder Amputation von Gliedmaßen notwendig gewesen wäre (neoadjuvante Anwendung).

Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 umfasste die Studie insgesamt 54 Patienten die mit Larotrectinib behandelt wurden; mit NTRK-Genfusion (n = 45), ohne NTRK-Genfusion (n = 9).

Auswertungspopulationen ePAS2 und SAS3

In Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer primär die beiden Auswertungspopulationen ePAS2 und SAS3 für die Nutzenbewertung heran.

Die ePAS2-Auswertungspopulation umfasst die gepoolten Daten zu 93 Patienten mit NTRK-Genfusion aus den Studien NAVIGATE, LOXO-TRK-14001 und SCOUT zum Datenschnitt vom 30.07.2018. Hinsichtlich der Tumorentität erfolgte keine Einschränkung (ausgenommen Patienten mit primärem ZNS-Tumor), so dass die ePAS2-Auswertungspopulation insgesamt 14 verschiedene Tumorentitäten umfasst: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, Infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, Lungenkarzinom, Melanom, Kolorektalkarzinom, Gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Kongenitales mesoblastisches Nephrom und Pankreaskarzinom.

Der Anzahl der Patienten pro Tumorentität, ausgehend von 1 bis maximal 21 Patienten, ist sehr unterschiedlich. Für vier Tumorentitäten liegen Daten von ≥ 10 Patienten vor: Weichteilsarkom (N=21), Speicheldrüsenkarzinom (N=17), infantiles Fibrosarkom (N=13), Schilddrüsenkarzinom (N= 10).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte SAS3-Auswertungspopulation umfasst 9 Patienten mit NTRK-Genfusion und primärem ZNS-Tumor zum Datenschnitt vom 30.07.2018.

ESMO 2019-Auswertungspopulation

Zudem werden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend Daten zu einer ESMO 2019-Auswertungspopulation (N=159) zum Datenschnitt vom 19.02.2019 vorgelegt, die anlässlich einer Präsentation auf dem Kongress der ESMO 2019 erstellt worden ist. Zu dieser Auswertungspopulation liegen im Dossier jedoch keine Ergebnisse getrennt nach Tumorentität vor.

Auswertungspopulationen ePAS4

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer die gepoolten Daten aus den Studien NAVIGATE, LOXO-TRK-14001 und SCOUT zum Datenschnitt vom 15.07.2019 vor. Die ePAS4-Population umfasst Daten von 164 Patienten und damit 71 mehr, als die ePAS2. Zudem sind 2 weitere Tumorentitäten umfasst (Leberkarzinom (N=1), Prostatakarzinom (N=1)) sowie Krebs unbekannter primärer Ätiologie (N=1). Darüber hinaus umfasst der neue Datenschnitt 24 Patienten mit primärem Tumor im ZNS, welche nicht Teil der ePAS4-Auswertungspopulation sind.

Es zeigen sich auch zum neuen Datenschnitt deutliche Unterschiede bezogen auf die Anzahl der Patienten pro Tumorentität, ausgehend von 1 bis maximal 36 Patienten. Dabei liegen für fünf Tumorentitäten Daten von ≥ 10 Patienten vor: Weichteilsarkom (N=36), infantiles Fibrosarkom (N=32), Speicheldrüsenkarzinom (N=27), Schilddrüsenkarzinom (N= 21) und Lungenkarzinom (N=13).

Über Ergebnisse getrennt nach Tumorentität zum neuen Datenschnitt aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers informiert das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung von Larotrectinib vom 13.03.2020.

Vergleichsdaten:

Bei allen drei Zulassungsstudien (NAVIGATE, LOXO-TRK-14001 und SCOUT) handelt es sich um nicht kontrollierte Studien. Somit umfassen diese Studien keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Larotrectinib verglichen werden könnten. Ebenso umfassen die vom pharmazeutische Unternehmer vorgelegten gepoolten Daten (ePAS2, ePAS 4, primäre ZNS-Tumore) keine Vergleichsgruppe.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer für einzelne Tumorentitäten historische Daten aus einer Literaturrecherche deskriptiv dar, zieht diese jedoch nicht für einen indirekten historischen Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzen heran. Hierfür gibt er als wesentliche Gründe an, dass in den recherchierten historischen Daten der NTRK-Genfusionsstatus unbekannt ist, eine hohe Heterogenität in den Patienten- und Krankheitscharakteristika sowie bezüglich der Therapiesituation der Patienten vorliegt, weshalb auch unsicher ist, inwieweit die historischen Daten der Therapiesituation laut Anwendungsgebiet für Larotrectinib („für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“) zutreffend sind. Insgesamt sieht der pharmazeutische Unternehmer eine ausreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen als Voraussetzung für einen indirekten historischen Vergleich als nicht gegeben an und hält diesen im vorliegenden Fall für nicht aussagekräftig.

Bewertung:

Bei dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die erste Bewertung einer neuen onkologischen Arzneimitteltherapie, deren zugelassenes Anwendungsgebiet nicht auf (eine) bestimmte Tumorerkrankung(en), sondern primär auf den Nachweis einer

bestimmten Genmutation, hier die NTRK-Genfusion, unabhängig von der jeweils vorliegenden Tumorentität abstellt. Hierbei handelt es sich um ein sog. „Histologie-unabhängiges“ oder „Tumor-agnostisches“ Anwendungsgebiet.

Eine NTRK-Genfusion kann nach dem bisherigen Kenntnisstand bei zahlreichen Tumorentitäten vorliegen. Dabei ist der Anteil solider Tumore mit NTRK-Genfusion durchschnittlich sehr gering, wobei für einige seltene solide Tumorerkrankungen eine hohe Prävalenz einer NTRK-Genfusion bekannt ist, zu denen beispielsweise das infantile Fibrosarkom, das kongenitale mesoblastische Nephrom, das sekretorische Mammakarzinom und das sekretorische Schilddrüsenkarzinom zählen. Somit umfasst das Anwendungsgebiet von Larotrectinib verschiedene Tumorentitäten und damit einhergehend Tumorerkrankungen mit unterschiedlichen Verläufen und Prognosen.

Für die Nutzenwertung liegen aus den Zulassungsstudien bzw. den vorgelegten gepoolten Daten zu Patienten mit NTRK-Genfusion (ePAS2, ePAS 4, primäre ZNS-Tumore) Daten zur Behandlung mit Larotrectinib bei insgesamt 17 Tumorentitäten vor. Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität ist sehr unterschiedlich, mit 1 bis maximal 36 Patienten zum neuesten Datenschnitt. Dabei liegen für nur fünf Tumorentitäten Daten von ≥ 10 Patienten vor:

Hinsichtlich der unabhängig von der Tumorentität gepoolten Daten (ePAS2, ePAS4) stellt sich in der Bewertung die wesentliche Frage, inwieweit die hieraus resultierenden mittleren Werte für das Ergebnis der Behandlung mit Larotrectinib sowohl für die einzelne Tumorentität, als auch für das gesamte Spektrum der soliden Tumore mit NTRK-Genfusion im Anwendungsgebiet von Larotrectinib, repräsentativ sein können. Daher hält der G-BA eine getrennte Betrachtung der Ergebnisse pro Tumorentität für sinnvoll und erforderlich. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde jedoch weder im Dossier noch in seiner schriftlichen Stellungnahme eine vollständige getrennte Darstellung der Ergebnisse pro Tumorentität vorgenommen. Diesbezüglich fehlen Angaben zu demografischen und klinischen Charakteristika der Patienten getrennt nach Tumorentität, die lediglich für Patienten mit primärem ZNS-Tumor vorliegen. Zudem fehlen Angaben zur medianen Beobachtungszeit getrennt nach Tumorentität, die insbesondere für die Interpretation von Daten zum Gesamtüberleben pro Tumorentität relevant sind. Des Weiteren wurde nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte eine nach Tumorentität getrennte vollständige Darstellung der Ergebnisse vorgenommen.

Denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen mangelt es jedoch hauptsächlich an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. So wurden für die vorliegende Bewertung keine Vergleichsdaten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegt, weder für die gepoolten Daten noch für eine Betrachtung einzelner Tumorentitäten. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen.

Somit ist die Bewertungen eines Zusatznutzens von Larotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich, weshalb ein Zusatznutzen von Larotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Fazit:

Für die Nutzenwertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus den Zulassungsstudien NAVIGATE, LOXO-TRK-14001 und SCOUT sowie gepoolte Daten zu Patienten mit NTRK-Genfusion aus diesen Studien zur Behandlung mit Larotrectinib vor. Das Anwendungsgebiet von Larotrectinib umfasst verschiedene Tumorentitäten und damit einhergehend Tumorerkrankungen mit unterschiedlichen Verläufen und Prognosen. Daher hält der G-BA eine getrennte Betrachtung von Ergebnissen pro Tumorentität für sinnvoll und erforderlich.

Aus den gepoolten Daten liegen zum neuesten Datenschnitt für insgesamt 17 Tumorentitäten Daten zur Behandlung mit Larotrectinib vor. Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität ist sehr unterschiedlich, ausgehend von 1 bis maximal 36 Patienten. Dabei liegen für nur 5 Tumorentitäten Daten von ≥ 10 Patienten vor: Weichteilsarkom (N=36), infantiles Fibrosarkom (N=32), Speicheldrüsenkarzinom (N=27), Schilddrüsenkarzinom (N= 21) und Lungenkarzinom (N=13).

Bei allen drei Zulassungsstudien handelt es sich um nicht kontrollierte Studien, die somit keine Vergleichsgruppe umfassen. Ebenso umfassen die vorgelegten Auswertungen zu den gepoolten Daten keine Vergleichsgruppe. Insgesamt mangelt es denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch weder für die gepoolten Daten noch für die Daten zu einzelnen Tumorentitäten einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Larotrectinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels VITRAKVI mit dem Wirkstoff „Larotrectinib“.

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Larotrectinib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Best-Supportive-Care, und
- chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist.

Bei der vorliegenden Bewertung handelt sich um die erste Bewertung einer onkologischen Arzneimitteltherapie, deren Anwendungsgebiet auf den Nachweis einer bestimmten Genmutation abstellt, hier die NTRK-Genfusion, und nicht auf eine bestimmte Tumorerkrankung. Hierbei handelt es sich um ein sog. „Histologie-unabhängiges“ oder „Tumor-agnostisches“ Anwendungsgebiet.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus den Zulassungsstudien NAVIGATE, LOXO-TRK-14001 und SCOUT sowie gepoolte Daten zu Patienten mit NTRK-Genfusion aus diesen Studien zur Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt. Bei allen drei Zulassungsstudien handelt es sich um nicht kontrollierte Studien, die somit keine Vergleichsgruppe umfassen. Ebenso umfassen die vorgelegten Auswertungen zu den gepoolten Daten keine Vergleichsgruppe. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch weder für die gepoolten Daten noch für Daten zu einzelnen Tumorentitäten einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Larotrectinib nicht belegt ist.

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Anzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird als sehr unsicher bewertet.

Unter anderem nimmt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich zur sachgerechten Berücksichtigung der Prävalenz der NTRK-Genfusion eine weitergehende Einschränkung auf Basis einer anzunehmenden Testrate bei der Testung auf den NTRK-Genfusionsstatus vor, für die er eine Testrate von 5 % (untere Grenze) bis 30 % (obere Grenze) annimmt. Diese erhebliche Eingrenzung der Zielpopulation ist nach Auffassung des G-BA nicht sachgerecht, da die Zielpopulation auch Patienten umfasst, deren vorhandene NTRK-Genfusion bisher noch nicht nachgewiesen wurde. Zudem sind die Zahlenwerte für die untere und obere Grenze der herangezogenen Testrate nicht hinreichend nachvollziehbar. Für die Feststellung der Anzahl der Patienten im vorliegenden Beschluss wird dieser Schritt in der Herleitung daher nicht berücksichtigt.

In dem hierauf folgenden Schritt der Herleitung – Eingrenzung auf Patienten ohne zufriedenstellende Therapieoption – nimmt der pharmazeutische Unternehmer an, dass alle Patienten, die positiv auf eine NTRK-Genfusion getestet wurden, anhand bisheriger Therapieoptionen nur unzufriedenstellend behandelt werden können. Somit nimmt er keine weitere Eingrenzung der Zielpopulation vor. Auch diese Annahme ist nach Auffassung des G-BA nicht sachgerecht, da der Nachweis der NTRK-Genfusion nicht regelhaft bedeutet, dass keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. So kann der Nachweis der NTRK-Genfusion durchaus auch in einem Behandlungsstadium vorliegen, in dem zufriedenstellende Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Somit liegt keine Schätzung für die Eingrenzung der Anzahl der Patienten für diesen Schritt in der Herleitung vor.

Im Ergebnis wird die Herleitung aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers unter Aussparung der Angaben zur Testrate dem Beschluss zugrunde gelegt, womit sich rechnerisch 392 bis 767 Patienten und als gerundete Angabe 390 bis 770 Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Diese Angabe ist mit hoher Unsicherheit behaftet und kann sowohl eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung darstellen.

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 Vitrakvi® (Wirkstoff: Larotrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Larotrectinib soll nur durch in der Therapie von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren, konkret in der Behandlung der jeweiligen Tumorentität erfahrene Fachärzte, und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Larotrectinib sollte das Vorliegen einer NTRK-Genfusion in einer Tumorableitung durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Larotrectinib kann in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.4 Therapiekosten

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

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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

Best-Supportive-Care:

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Chirurgische Resektion:

Die Therapieentscheidung für eine chirurgische Resektion ist von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Des Weiteren sind die konkret entstehenden Kosten bei Durchführung einer chirurgischen Resektion maßgeblich vom individuellen Einzelfall abhängig, u.a. von der Lokalisation des Tumors und dem Behandlungsziel.

Aus diesem Grund hält es der G-BA nicht für zielführend bzw. erachtet es nicht für sachgerecht konkrete Kosten für die chirurgische Resektion zu beziffern und stellt daher fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Larotrectinib | kontinuierlich, 2 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | |
| Chirurgische Resektion | patientenindividuell unterschiedlich | | | |

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

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|--|-------------------------------|--|------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Larotrectinib | Erwachsene Patienten: | | | | |
| | 100 mg | 200 mg | 10 x 20 mg/ml | 365 | 36,5 LSE [2000 mg /100 ml] |
| | Pädiatrische Patienten: | | | | |
| | 100 mg/m ² (max. 100 mg) | 42 mg bis 200 mg | 2,1 x 20 mg/ml bis 10 x 20 mg/ml | 365 | 12,17 LSE ² [2000 mg /100 ml] bis 36,5 LSE [2000 mg /100 ml] |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Chirurgische Resektion | nicht zutreffend | | | | |
| Abkürzungen: LSE = Lösung zum Einnehmen | | | | | |

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.

Für pädiatrische Patienten beträgt die Dosierung laut Fachinformation zu Larotrectinib für Kinder und Jugendliche 100 mg/m² Körperoberfläche, jedoch maximal 100 mg pro Dosis. Als untere Grenze wird von der Körperoberfläche eines Neugeborenen ausgegangen. Da Körpergröße und Gewicht von Neugeborenen variieren, wird eine Körperoberfläche von 0,21 m² angenommen (50. Perzentil für das Alter 0,0 Monate für Größe: 51 cm; für Gewicht: 3,4 kg)³, womit sich als untere Grenze eine Dosierung von 21 mg Larotrectinib pro Anwendung bzw. 42 mg pro Patient und Behandlungstage ergibt.

Für diese untere Grenze wird bei der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs berücksichtigt, dass in der Fachinformation zur Haltbarkeit der Lösung eine Dauer von 30 Tagen nach Anbruch angegeben wird. Diese Dauer wird bei einer Dosierung von 42 mg pro

² Unter Berücksichtigung der Dauer der Haltbarkeit der Lösung von 30 Tagen nach Anbruch.

³ Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. [Zugriff: 03.09.2019]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile.

Behandlungstag überschritten. Daher wird ein Verbrauch von 1 LSE pro 30 Tage zugrunde gelegt, womit sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 12,17 LSE ergibt.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenaufgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Larotrectinib | 100 ml LSE | 6.623,62 € | 1,77 € | 375,00 € | 6.246,85 € |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Abkürzungen: LSE = Lösung zum Einnehmen | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 15. März 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.

Für den Test zum Nachweis einer NTRK-Genfusion fallen nicht bezifferbare Kosten in der GKV an. Aufgrund der durchschnittlich sehr niedrigen Prävalenz einer NTRK-Genfusion bei soliden Tumoren ist von einer hohen Anzahl an Tests in Relation zur Anzahl der Behandlungen mit Larotrectinib auszugehen.

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 27. August 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 15. Oktober 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Larotrectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Oktober 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 Larotrectinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Februar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 25. Februar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. März 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 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|------------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. August 2019 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 19. Februar 2020 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |

| | | |
|--------------------------------|-------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. Februar 2020 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 4. März 2020 18. März 2020 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. März 2020 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 2. April 2020 | Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken