

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 Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer))

Vom 20. August 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 Ribociclib (Kisqali®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	13
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16

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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Ribociclib (Kisqali®) erstmalig am 4. September 2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 16. März 2018 wurde eine Befristung bis zum 1. März 2019 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 21. Februar 2019 durch eine Befristung bis zum 1. März 2020 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Kisqali® am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 29. Februar 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib mit Fulvestrant wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist die Patientengruppe „postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten“.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Ribociclib Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Abemaciclib, Anastrozol, Everolimus, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin, Letrozol, Leuprorelin, Medroxyprogesteronacetat, Megesrolacetat, Palbociclib, Tamoxifen und Toremifen.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für Hormonrezeptor-negative sowie HER2-positive Mammakarzinome.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich die operative Resektion und / oder Strahlentherapie in Betracht.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und / oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und / oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

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

Ribociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 4. Juli 2019

Ribociclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 4. Juli 2019

Abemaciclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019

Abemaciclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 2. Mai 2019

Palbociclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 22. März 2019

Ribociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 16. März 2018

Palbociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer und Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Mai 2017

Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015

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

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei Aromatase-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere für die vorliegende Indikation zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Im Rahmen eines Cochrane Reviews² und der darin umfassten Studie FIRST³ wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil von Fulvestrant gegenüber dem Aromatasehemmer Anastrozol beschrieben. Auch in internationalen Leitlinien stellt die Monotherapie mit Fulvestrant eine empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie dar. Fulvestrant wird deshalb ebenfalls als zweckmäßige Therapieoption für das vorliegende Anwendungsgebiet angesehen.

Für den CDK 4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie wurde durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 18. Mai 2017 wurde befristet. Für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant konnte mit Beschluss vom 22. März 2019 abschließend kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie und nach vorangegangener endokriner Therapie jeweils bei sowohl postmenopausalen Frauen als auch bei prä-/perimenopausalen Frauen konnte mit Beschluss vom 4. Juli 2019 kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 4. Juli 2019 wurde für postmenopausale Frauen als initiale endokrine Therapie (a1) und nach vorangegangener endokriner Therapie (b1) befristet. Die entsprechende Neubewertung nach Fristablauf befindet sich parallel zur vorliegenden Bewertung derzeit im Nutzenbewertungsverfahren.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie bei prä-/perimenopausalen Frauen (a2) und nach vorangegangener endokriner Therapie bei sowohl postmenopausalen Frauen (b1) als auch bei prä-/perimenopausalen Frauen (b2) konnte mit Beschluss vom 4. Juli 2019 abschließend kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Auch für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bzw. mit Fulvestrant konnte durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Geltungsdauer der entsprechenden Beschlüsse vom 2. Mai 2019 wurde befristet. Die entsprechende Neubewertung nach Fristablauf für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant befindet sich parallel zur vorliegenden Bewertung derzeit im Nutzenbewertungsverfahren.

Basierend auf diesen bislang durchgeführten Nutzenbewertungen kommen die genannten CDK 4/6-Inhibitoren in den jeweiligen Kombinationen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

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

² Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 3; 1: CD011093.

³ Elles MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis from the Phase II FIRST Study. J Clin Oncol. 2015 Nov 10; 33(32):3781-7.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Placebo in Kombination mit Letrozol hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts der randomisierten, doppelblinden kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-2 vorgelegt, welche bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt ist.

In der Zulassungsstudie MONALEESA-2 wurden 668 postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen und auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung in den beiden Studienarmen erfolgte im Verhältnis 1:1 mit einer Stratifizierung nach Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja versus nein). Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt einen ECOG-PS⁴ < 2 aufweisen und durften zuvor keine systemische Krebstherapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Endokrinbasierte Therapien im adjuvanten Setting waren erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Nur das Gesamtüberleben wird bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für andere Endpunkte sind systematisch verkürzt, da diese lediglich bis zur Progression (für unerwünschte Ereignisse zuzüglich 30 Tage nach Ende der Behandlung) erfasst wurden.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, zum Tod oder dem Abbruch aus anderem Grund. Nach dem Abbruch der Studienmedikation konnten die Patientinnen in beiden Studienarmen eine Folgebehandlung beginnen. Ein Behandlungswechsel auf Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer war nicht erlaubt.

Für die Studie MONALEESA-2 liegen Auswertungen zu drei Datenschnitten vor:

- Datenschnitt (29. Januar 2016): geplante Interimsanalyse für das progressionsfreie Überleben, erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben
- Datenschnitt (2. Januar 2017): geplante zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben. Zu diesem Datenschnitt liegt darüber hinaus ein Addendum mit Datenschnitt vom 4. Januar 2017 vor, in welchem Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen berichtet wurden.
- Datenschnitt (8. Mai 2019): geplante dritte Interimsanalyse für Gesamtüberleben nach 300 Todesfällen.

Die finale Analyse der Studie MONALEESA-2 ist geplant nach Eintreten von 400 Todesfällen.

Es liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zu den drei geplanten Datenschnitten vor. Für die Nutzenbewertung werden die Daten des letzten Datenschnitts herangezogen.

⁴ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum letzten Zeitpunkt an dem die Patientin nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der Studie MONALEESA-2.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) oder dem Datum des Todes ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Eine klinische Verschlechterung ohne objektive radiologische Evidenz wurde nicht als dokumentierte Krankheitsprogression gewertet. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Des Weiteren erfolgte eine Zensurierung bei Einleitung einer Folgetherapie. Das PFS wurde in der Studie MONALEESA-2 als primärer Endpunkt erhoben.

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ribociclib.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Das verlängerte PFS unter Ribociclib war in der Studie MONALEESA-2 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden.

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.

Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein ausreichender Nachweis, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

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

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein.

Mögliche Vorteile von Ribociclib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Um einen solchen Nachweis zu führen, wäre eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation hinaus notwendig gewesen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie MONALEESA-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

Für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Für Patienten <65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand

In der Studie MONALEESA-2 wurden mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand erhoben. Es lagen Responderanalysen über die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um eine Minimal important Difference (MID) von 7 und 10 Punkten vor.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Es liegen keine Ausführungen zur Entscheidungsfindung bezüglich der Einbeziehung von stetigen Analysen bzw. Responderanalysen vor.

In der jüngeren Vergangenheit wurden vom IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde.

Anstelle der Responderanalysen wurden vom IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. In den Mittelwertsdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Letrozol.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitsstatus kein Vor- oder Nachteil vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

Für den Endpunkt „Zukunftsperspektive“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib + Letrozol. Für den Endpunkt „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich ein moderater Vorteil in nur einer Domäne feststellen.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol.

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol.

Abbruch wegen UE

Es zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Im Interventionsarm brachen 19,8 % der Patientinnen, im Kontrollarm 4,5 % der Patientinnen die komplette oder einen Teil der Studienmedikation ab.

Spezifische UE

Es zeigen sich im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Nachteile der Kombination aus Ribociclib plus Letrozol gegenüber Letrozol hinsichtlich der Endpunkte „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (CTCAE-Grad 3 oder 4), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (CTCAE-Grad 3 oder 4), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (CTCAE-Grad 3 oder 4) und „Untersuchungen“ (CTCAE-Grad 3 oder 4).

Die im Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ enthaltenen Neutropenien (CTCAE-Grad 3 oder 4) stellen hier das bestimmende Ereignis dar.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Letrozol liegen aus der Studie MONALEESA-2 Ergebnisse im Vergleich zu Letrozol zur Mortalität (Gesamtüberleben), zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der MONALEESA-2-Studie ein Vorteil von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 bis 4), Therapieabbrüche wegen UE und im Detail der benannten spezifischen UE vor.

Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen haben in Studien unter den Patientinnen, die Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt. Da in klinischen Studien eine, verglichen mit der Versorgungspraxis, engmaschigere Kontrolle von noch asymptomatischen hämatologischen Laborparametern mit kurzfristiger Anpassung der Dosis von Ribociclib erfolgt, werden die Nebenwirkungen auf Basis der Studienergebnisse möglicherweise unterschätzt.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Letrozol in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, aufgrund der Verlängerung der Lebensdauer ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Letrozol-Monotherapie festgestellt wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie MONALEESA-2 wurde Ribociclib in Kombination mit Letrozol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol verglichen.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die verfügbaren Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf der dritten Interimsanalyse nach 300 Todesfällen (Datenschnitt vom 8. Mai 2019) der Studie MONALEESA-2.

Obgleich diese Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Vergleich zur ersten Nutzenbewertung aufgrund von mehr Ereignissen und verlängerter Beobachtungsdauer als aussagekräftiger eingeschätzt werden können (75 % der Ereignisse der geplanten finalen Analyse sind erreicht), handelt es sich bei den zu dieser Nutzenbewertung vorliegenden Daten noch nicht um die finalen Analysen der Studie MONALEESA-2, die nach Eintreten von 400 Todesfällen geplant ist. Diesbezüglich ist zudem das breite 95 %-Konfidenzintervall zum Hazard Ratio des Gesamtüberlebens aus der dritten Interimsanalyse auffällig, woraus sich eine weitere Unsicherheit bei der Interpretation des Effektschätzers ergibt.

Angesichts der maßgeblichen Bedeutung des Ergebnisses zum Gesamtüberleben für die oben dargelegte Abwägungsentscheidung in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen wird daher die Aussagesicherheit für den festgelegten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ribociclib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 16.03.2018. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei folgender Patientenpopulation: a1) postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte Studie MONALEESA-2 vor, in der Ribociclib plus Letrozol mit Placebo plus Letrozol verglichen wird. In MONALEESA-2 wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2negativem metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie eingeschlossen. Hier sind die Ergebnisse der MONALEESA-2 aus dem Datenschnitt vom 08.05.2019 relevant.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ein Vorteil von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Placebo und Letrozol.

In der Kategorie Morbidität ergaben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol ableiten.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich Nachteile von Ribociclib plus Letrozol in Bezug auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die schweren unerwünschten Ereignisse, die Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail Nachteile bezüglich spezifischer unerwünschter Ereignisse.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol in der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit

Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, abgeleitet.

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

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

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Palbociclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 18. Mai 2017).

Die geringfügigen Abweichungen in den Patientenzahlen im Vergleich zum benannten Palbociclib-Beschluss ergeben sich lediglich durch die Verwendung von aktuelleren Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland sowie durch die Berücksichtigung des aktuellen Anteils der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation von 87,7 %.

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

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 Kisqali® (Wirkstoff: Ribociclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ribociclib soll durch in der Therapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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

Ribociclib wird einmal täglich als Tablette für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung, angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus.

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				
Ribociclib	an Tag 1 - 21 eines 28-tage-Zyklus	13	21	273
plus Aromatasehemmer:				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Fulvestrant	Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	14	1	14

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 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					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
plus Aromatasehemmer:					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a1)					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ribociclib	189 FTA	7.086,87 €	1,77 €	411,92 €	6.673,18 €
plus Aromatasehemmer:					
Anastrozol ⁵	100 FTA	55,83 €	1,77 €	3,66 €	50,40 €
Letrozol ⁵	120 FTA	59,86 €	1,77 €	3,98 €	54,11 €
Exemestan ⁵	100 FTA	124,05 €	1,77 €	9,19 €	113,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Anastrozol ⁵	100 FTA	55,83 €	1,77 €	3,66 €	50,40 €
Letrozol ⁵	120 FTA	59,86 €	1,77 €	3,98 €	54,11 €
Fulvestrant	6 ILO	2.024,98 €	1,77 €	98,88 €	1.924,33 €
Tamoxifen ⁵	100 FTA	21,63 €	1,77 €	0,88 €	18,98 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 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.

⁵ Festbetrag

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 7. August 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. Februar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ribociclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. März 2020 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 Ribociclib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Mai 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juli 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. Juli 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Juli 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. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Juli 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Juli 2020 21. Juli 2020 4. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken