

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 Entrectinib (solide Tumore; Histologie- unabhängig)

Vom 18. Februar 2021

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 Entrectinib (Rozlytrek) 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	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4 Therapiekosten	11
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Entrectinib ist der 1. September 2020. 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 14. August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 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 Entrectinib 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 Entrectinib 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 Entrectinib (Rozlytrek) gemäß Fachinformation

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (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
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (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
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Best-Supportive-Care und

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- 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.

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 Entrectinib und 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 Tumor-agnostischen 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 3.

Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss des G-BA vor:

- Larotrectinib: Beschluss vom 2. April 2020

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.

Neben Entrectinib ist der Wirkstoff Larotrectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Larotrectinib liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a

SGB V vor (Beschluss vom 2. April 2020). Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen. Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Larotrectinib nicht belegt ist. Der klinische Stellenwert von Larotrectinib ist derzeit nicht beurteilbar. Daher wurde Larotrectinib bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Zur Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion gibt es neben Entrectinib und 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 Entrectinib kommt eine Therapie mit Entrectinib nur für Patienten in Betracht, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. In der Fachinformation zu Entrectinib (Rozlytrek; Stand Oktober 2020) wird unter Abschnitt 4.4 näher ausgeführt, dass Entrectinib nur dann anzuwenden ist, wenn es keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten gibt (z. B. wenn kein klinischer Nutzen gezeigt werden konnte oder wenn diese Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind).

Darüber hinaus spezifiziert das zugelassene Anwendungsgebiet von Entrectinib, dass Entrectinib bei einer Erkrankung angewendet werden kann, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt. Hierbei kann es sich nach 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 Entrectinib 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.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Entrectinib wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Datenbasis:

Im Dossier für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Entrectinib herangezogen. Hierbei handelt es sich um die Studie STARTRK-2, in die erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen wurden.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt Gesamtüberleben ein.

Zudem stellt der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme Ergebnisse der Studie STARTRK-NG dar, in welche pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion eingeschlossen sind.

STARTRK-2

Die Studie STARTRK-2 ist eine seit November 2015 laufende, nicht kontrollierte, multizentrische Basket-Studie der Phase II. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und Nachweis einer NTRK1/2/3, C-ros Oncogene 1 (ROS1)- oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Genumlagerung eingeschlossen. Die Patienten mit entsprechender Genumlagerung durften, mit Ausnahme von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), zuvor jeweils nicht mit Tyrosin-Rezeptor-Kinase (TRK-), ROS1- bzw. ALK-Inhibitoren behandelt worden sein. Zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patienten mit NTRK-Genfusion heran.

Zum Datenschnitt vom 31.08.18 wurden 108 Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion in die Studie STARTRK-2 eingeschlossen und mit Entrectinib behandelt.

Gemäß der Einschlusskriterien der Studie STARTRK-2 ist nicht sichergestellt, dass nur Patienten eingeschlossen sind, für die „keine zufriedenstellenden Therapieoptionen“ zur Verfügung stehen.

STARTRK-NG

Die Studie STARTRK-NG ist eine seit Mai 2016 laufende, nicht kontrollierte Dosisescalationsstudie der Phase I/Ib mit anschließender Dosisverlängerung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten bis 22 Jahren mit rezidivierten oder refraktären soliden extrakraniellen Tumoren oder primären Tumoren des zentralen Nervensystems mit oder ohne NTRK-, C-ros Oncogene 1- oder anaplastische Lymphomkinase-Fusionen. Nach einer Dosisescalation erhielten die Patienten Entrectinib in Dosierungen zwischen 250 bis 750 mg / m² Körperoberfläche.

Der pharmazeutische Unternehmer macht weder im Dossier noch in der schriftlichen Stellungnahme Angaben für wie viele pädiatrische Patienten mit einem Alter ≥ 12 Jahren und einer NTRK-Genfusion Daten in der Studie STARTRK-NG vorliegen. Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) waren bis zum 31.10.2018 29 Patienten eingeschlossen, von denen 7 Patienten eine NTRK-Genfusion aufwiesen. Diese 7 Patienten waren gemäß EPAR zwischen 4 Monaten und 9 Jahren alt. Somit enthält die Studie STARTRK-NG bis zum 31.10.2018 keine Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zudem wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich Analysen zum Endpunkt Tumoransprechen vorgelegt.

Auswertungspopulationen NTRK EE und NTRK SE der STARTRK-2

Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer primär die beiden Auswertungspopulationen NTRK EE (NTRK Wirksamkeitsset; NTRK Efficacy evaluable) und NTRK SE (NTRK Verträglichkeitsset; NTRK Safety evaluable) für die Nutzenbewertung heran. Bei der Analysepopulation NTRK EE handelt es sich um Patienten, die bis zum 30.04.2018 (Enrollment cut-off date (ECOD)), 6 Monate vor dem Datenschnitt 31.10.2018, in die Studie eingeschlossen wurden. Patienten, die erst nach dem ECOD eingeschlossen wurden, wurden bei der Bildung der Analysepopulation NTRK EE ausgeschlossen. Die Auswertungspopulation NTRK EE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 31.10.2018: N = 71). Die Auswertungspopulation NTRK SE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 31.10.2018: N = 108).

Die Auswertungspopulationen umfassen insgesamt 19 (NTRK EE) bzw. 21 (NTRK SE) verschiedene Tumorentitäten: sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Weichteilsarkom, primärer Hirntumor/Gliom, Brustkrebs (nicht-sekretorisch), sekretorischer Brustkrebs, Kolorektalkarzinom, Cholangiokarzinom, Karzinom des gastroösophagealen Überganges, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Gastrointestinalkarzinom, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, papilläres Schilddrüsenkarzinom, Schilddrüsenkrebs (andere), Neuroblastom, neuroendokriner Tumor, gastrointestinaler Stromatumor, zervikales Adenosarkom, entdifferenziertes Chondrosarkom und Sarkom der follikulären dendritischen Zellen.

Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität und Auswertungspopulation, ausgehend von 1 bis maximal 12 Patienten (NTRK EE) bzw. 1 bis 16 Patienten (NTRK SE), ist sehr unterschiedlich. Für drei Tumorentitäten liegen Daten von ≥ 10 Patienten für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor: Weichteilsarkom (N=11 NTRK EE; N=13 NTRK SE), nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=14 NTRK SE) und sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=16 NTRK SE).

Gepoolte Analyse STARTRK-2, STARTRK-1 und ALKA372-001

Zudem wird vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend eine gepoolte Analyse der Auswertungspopulation NTRK EE der Studie STARTRK-2 (N = 71) und 3 weiteren erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion der Phase I-Studien STARTRK-1 und ALKA372-001, die eine Dosierung ≥ 600 mg Entrectinib erhalten haben, vorgelegt (Datenschnitt vom 31.10.2018). Zu dieser Analyse liegen im Dossier jedoch keine Ergebnisse zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sowie keine Ergebnisse getrennt nach Tumorentität vor. Zudem werden in der Analyse auch Patienten eingeschlossen, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung > 600 mg erhalten haben.

Vergleichsdaten

Bei der Zulassungsstudie STARTRK-2 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Entrectinib verglichen werden könnten.

Für den indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für zwei Tumorentitäten historische Daten für eine BSC-behandelte Patientenpopulation aus einer Literaturrecherche deskriptiv dar.

Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme für die Nutzenbewertung einen indirekten Vergleich von Entrectinib-behandelten erwachsenen Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt Gesamtüberleben ein.

Die für den Vergleich für die Behandlung mit Entrectinib eingereichte gepoolte Patientenpopulation umfasst alle Patienten, die bis zum 30. April 2018 (ECOD) in einer der Studien ALKA-372-001 und STARTRK-1 oder in die Studie STARTRK-2 eingeschlossen wurden (Clinical cut-off date 31. Oktober 2018).

Alle Patienten hatten einen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumor mit Nachweis einer NTRK-Genfusion und haben Entrectinib mit einer Dosierung ≥ 600 mg täglich erhalten.

Für den indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer Daten von erwachsenen Patienten mit einer NTRK Genfusion die mit einer patientenindividuellen Therapie, ausgenommen einem NTRK-Inhibitor, behandelt wurden aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron Health Datenbank heran. Die Flatiron-Health-Datenbank enthält Daten aus elektronischen Patientenakten von Krebspatienten aus onkologischen Kliniken in den USA. Für den Vergleich führt der pharmazeutische Unternehmer eine Propensity-Score-Analyse unter Berücksichtigung der Faktoren Tumortyp, Alter, Zeit seit initialer Diagnose bis Indexdatum (Beginn der Therapie im Entrectinib-Arm bzw. Vorliegen eines NTRK-positiven Testergebnisses in der Flatiron-Health-Datenbank), Stadium bei initialer Diagnose und Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien seit fortgeschrittener Erkrankung durch. Zudem wurden für die Analyse auch Patienten eingeschlossen, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung > 600 mg erhalten haben. Angaben zur Behandlung der Patienten in der Flatiron-Health-Datenbank liegen nicht vor.

Berücksichtigt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für diesen Vergleich nur Tumorentitäten, die in beiden Patientenpopulationen vorkamen: Cholangiokarzinom, Brustkrebs, Kolorektalkarzinom, Endometriumkarzinom, NSCLC, Speicheldrüsenkarzinom und Sarkom.

Als Sensitivitätsanalyse stellt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Ergebnisse eines indirekten Vergleichs ohne Adjustierung dar.

Bewertung:

Bei dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die zweite 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 papilläre Schilddrüsenkarzinom, das sekretorische Mammakarzinom und das sekretorische Speicheldrüsenkarzinom zählen. Somit umfasst das Anwendungsgebiet von Entrectinib verschiedene Tumorentitäten und damit einhergehend Tumorerkrankungen mit unterschiedlichen Verläufen und Prognosen.

Für die Nutzenwertung liegen aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 Daten zur Behandlung mit Entrectinib bei insgesamt 21 Tumorentitäten vor. Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität ist sehr unterschiedlich, mit 1 bis maximal 16 Patienten zum neuesten Datenschnitt. Dabei liegen nur für drei Tumorentitäten Daten von ≥ 10 Patienten vor:

Hinsichtlich der unabhängig von der Tumorentität zusammengefassten Daten (NTRK EE, NTRK SE) stellt sich in der Bewertung die wesentliche Frage, inwieweit die hieraus resultierenden mittleren Werte für das Ergebnis der Behandlung mit Entrectinib sowohl für die einzelne Tumorentität, als auch für das gesamte Spektrum der soliden Tumore mit NTRK-Genfusion im Anwendungsgebiet von Entrectinib, 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.

Denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen mangelt es jedoch hauptsächlich an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer für zwei Tumorentitäten historische Daten für eine BSC-behandelte Patientenpopulation deskriptiv dar, jedoch fehlt eine Beschreibung zum Vorgehen für die Suche und Auswahl der Studien. Somit ist weder die Vollständigkeit der vorgelegten Ergebnisse für Studien mit BSC zu beurteilen noch eine selektive Berichterstattung auszuschließen. Zudem fehlt die Darstellung der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen. In der schriftlichen Stellungnahme wurden für die vorliegende Bewertung vom pharmazeutischen Unternehmer nur Vergleichsdaten für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt, jedoch auch hier nicht getrennt nach Tumorentität.

Die Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Entrectinib und einer gemäß Angabe des pharmazeutischen Unternehmers patientenindividuellen Therapie. Im indirekten Vergleich ohne Adjustierung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Entrectinib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Unbenommen der Frage, inwieweit dieser indirekte Vergleich ohne Adjustierung für die vorliegende Bewertung geeignet sein kann, sind die beobachteten Effekte zudem nicht groß genug, als dass sie bei diesem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu pädiatrischen Patienten im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet.

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

Fazit:

Für die Nutzenwertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit NTRK-Genfusion sowie Daten zu pädiatrischen Patienten aus der Studie STARTRK-NG zur Behandlung mit Entrectinib vor. Das Anwendungsgebiet von Entrectinib 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 der Studie STARTRK-2 liegen Daten zum neuesten Datenschnitt für insgesamt 21 Tumorentitäten zur Behandlung mit Entrectinib vor. Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität ist sehr unterschiedlich, ausgehend von 1 bis maximal 16 Patienten. Dabei liegen nur für drei Tumorentitäten Daten von ≥ 10 Patienten vor: Weichteilsarkom (N=11 NTRK EE; N=13 NTRK SE), nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=14 NTRK SE) und sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=16 NTRK SE).

Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt mangelt es denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Vergleichsdaten für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt, jedoch auch hier nicht getrennt nach Tumorentität.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu pädiatrischen Patienten sind für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet.

Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (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 Rozlytrek mit dem Wirkstoff Entrectinib.

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Rozlytrek ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (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
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

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 es sich um die zweite 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 der Zulassungsstudie STARTRK-2 zur Behandlung mit Entrectinib vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise ermöglichen keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib 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 mit Unsicherheit behaftet eingeschätzt.

So werden in der Herleitung Patienten, die sich entweder im Jahr 2020 noch nicht im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befanden oder sich im Jahr 2020 im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befanden und nach dem Jahr 2021 noch

betrachtet werden, nicht berücksichtigt. Weiterhin besteht die Unsicherheit zur Operationalisierung von nicht zufriedenstellenden Therapieoptionen über das Vorliegen von mindestens einer Zweitlinientherapie sowie zu den dafür veranschlagten Anteilswerten. Zusätzlich ist die Übertragbarkeit der Spanne zum Anteilswert für eine NTRK-Genfusion unklar.

Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den Beschluss die entsprechenden Angaben aus dem Beschluss zu Larotrectinib vom 2. April 2020 zu Grunde gelegt. Wie bereits zu dem Beschluss zu Larotrectinib festgestellt worden war, ist die Angabe der Patientenzahl 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 Rozlytrek (Wirkstoff: Entrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Entrectinib 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 Entrectinib muss das Vorliegen einer NTRK-Genfusion in einer Tumorprobe 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen von Entrectinib sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

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:

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:

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				
Entrectinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Chirurgische Resektion	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

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 ab 12 Jahren beträgt die Dosierung laut Fachinformation von Entrectinib bei einer Körperoberfläche zwischen 1,11 m² und 1,50 m² 400 mg, gefolgt von einer Dosierung von 600 mg ab einer Körperoberfläche ≥ 1,51 m².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Entrectinib	Erwachsene Patienten:				
	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	365	1095 x 200 mg
	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren:				
	300 mg/m ²	400 mg – 600 mg	2 x 200 mg – 3 x 200 mg	365	730 x 200 mg – 1095 x 200 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Chirurgische Resektion	nicht zutreffend				

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					
Entrectinib 200 mg	90 HKP	9.740,41 €	1,77 €	553,00 €	9.185,64 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: HKP= Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

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 Entrectinib 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.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 5. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Entrectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 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 Entrectinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2021 statt.

Mit Schreiben vom 13. Januar 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 2. Februar 2021 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 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021 13. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Januar 2021 2. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken