

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 Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie)

Vom 20. Mai 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 Tafamidis (Vyndaqel) gemäß Fachinformation | 3 |
| | 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 3 |
| | 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 5 |
| | 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung..... | 11 |
| | 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 11 |
| | 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 12 |
| | 2.4 Therapiekosten | 12 |
| 3. | Bürokratiekosten | 14 |
| 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

Der Wirkstoff Tafamidis (Vyndaqel) wurde am 15. Dezember 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Vyndaqel® zur Behandlung der TTR-Amyloidpolyneuropathie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Am 17. Februar 2020 hat das Arzneimittel die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet (ATTR-CM) erhalten und wurde als neue Darreichungsform am 1. März 2020 in Deutschland in Verkehr gebracht.

In seiner Sitzung am 20. August 2020 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Wirkstoff im Anwendungsgebiet „Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 20. August 2020 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Juni 2019 bis einschließlich Mai 2020 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2020 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 27. November 2020 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tafamidis 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 Tafamidis 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 Tafamidis (Vyndaqel) gemäß Fachinformation

Vyndaqel® ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit Wildtyp oder hereditärer Kardiomyopathie bei Transthyretin-Amyloidose

Best-Supportive-Care

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

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

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. Für das Anwendungsgebiet zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) sind keine Arzneimittel explizit zugelassen.
- zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht.
- zu 3. Es liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Beschluss über die Nutzenbewertung von neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Tafamidis als Orphan Drug mit Beschluss vom 20. August 2020 vor.
- 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.

Im Rahmen der Evidenzrecherche konnte nur wenig Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet identifiziert werden. Für Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Kardiomyopathie bei Transthyretin-Amyloidose stehen keine gezielten pharmakologischen Interventionen zur Verfügung. Aufgrund der stark limitierten Evidenz lässt sich derzeit keine kausale Standardtherapie ableiten.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommen als nicht-medikamentöse Behandlung grundsätzlich eine Leber- bzw. Herztransplantation in Betracht. Allerdings ist die Therapieentscheidung zur Durchführung einer kausalen Therapie der Grunderkrankung in Form einer Leber- und/oder einer Herztransplantation stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt nur für Patienten infrage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Auch wird davon ausgegangen, dass in der Therapiesituation, in der Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommt, eine Leber- und/oder einer Herztransplantation für die Patienten nicht in Frage kommt. Entsprechend sind diese Verfahren daher nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst. Da entsprechend der aktuellen Fachinformation Tafamidis bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten, abgesetzt werden sollte, wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kommt.

Die begleitende Behandlung der Polyneuropathie (PN) bei ATTR-Amyloidose steht im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht primär im Vordergrund, jedoch wird davon ausgegangen, dass alle Patienten, die zusätzlich zu einer ATTR-CM auch an einer Polyneuropathie leiden, auch eine adäquate Behandlung dieser erhalten.

In der Gesamtschau erachtet der G-BA es als angemessen Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 Tafamidis wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Grundlage der Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Zulassungsstudie ATTR-ACT zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis bei Patienten mit hereditärer oder Wildtyp-ATTR-CM unter Standardtherapie.

Bei der Studie ATTR-ACT handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, 3-armige RCT, in der zwei unterschiedliche Tafamidis-Dosierungen jeweils als Add-On zu BSC mit Placebo + BSC verglichen werden. Tafamidis stand dabei als Tafamidis-Meglumin entweder in einer Dosierung von 80 mg oder 20 mg zur Verfügung. Da Tafamidis mit einer Dosierung von 20 mg nicht von der Zulassung für die Behandlung der ATTR-CM umfasst ist, werden im Rahmen der Nutzenbewertung nur die Studienarme Tafamidis 80 mg und Placebo berücksichtigt.

In die Studie wurden 441 erwachsene Patienten mit ATTR-CM (New-York-Heart-Association (NYHA)-Klassen I - III) eingeschlossen, deren Diagnose mittels Biopsie und histologischem Nachweis von Amyloid-Ablagerungen erfolgte. Die Patienten mussten in der Lage sein mindestens 100 m im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zurückzulegen und die Herzinsuffizienz durfte nicht in die NYHA-Klasse IV eingeordnet sein. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte stratifiziert nach TTR-Genotyp (hereditär oder Wildtyp) und Schwere der Erkrankung (NYHA-Klasse I oder NYHA-Klasse II + III) im Verhältnis 2:1:2 auf die Behandlungsarme Tafamidis-Meglumin (80 mg; n = 176), Tafamidis-Meglumin (20 mg; n = 88) und Placebo (n = 177). Nach einer initialen Screeningphase schloss sich eine Behandlungsphase von 30 Monaten an, gefolgt von einer Nachbeobachtung von 28 Tagen oder einem Übergang der Patienten in die 60-monatige Extensionsstudie, in der alle Patienten unabhängig von ihrer ursprünglichen Zuteilung Tafamidis erhielten. Die Patienten erhielten täglich eine orale Gabe von Tafamidis oder Placebo, jeweils als Add-On zu einer optimierten, stabilen Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei ATTR-Amyloidose. Als

primären Endpunkt untersuchte die Studie den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen.

Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug ca. 75 Jahre. Etwas mehr Patienten der Interventionsgruppe waren 75 Jahre oder älter (60 %), verglichen mit der Kontrollgruppe (49 %). Knapp 90 % der Studienteilnehmenden waren männlichen Geschlechts. In die Studie waren wesentlich mehr Patienten mit Wildtyp-Genotyp (ca. 75 %) eingeschlossen. Die Patienten wiesen etwa zu 2 Dritteln eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II und zu etwa 1 Drittel der NYHA-Klasse III auf. Ein geringer Anteil (unter 10 %) der Patienten hatte eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I. Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV waren in der Studie nicht eingeschlossen.

Die Behandlung mit Tafamidis beziehungsweise Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zu einer symptomatischen Begleittherapie, die z. B. die Behandlung der Herzinsuffizienz durch medikamentöse Begleittherapien umfasste. Eine Herz- und / oder Lebertransplantation sowie das Einsetzen einer mechanischen Kreislaufunterstützung war möglich, führte jedoch zum Therapieabbruch und es wurden nur noch der Vitalstatus und der Transplantationsstatus bis zu Monat 30 abgefragt. Davon waren jedoch nur wenige Patientinnen und Patienten betroffen (6 [3,4 %] Organtransplantationen und 2 [1,1 %] Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen im Tafamidisarm vs. 5 [2,8 %] Organtransplantationen im Placeboarm). Es wird davon ausgegangen, dass Transplantationen für die anderen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kamen.

Es werden nachfolgend für die Nutzenbewertung die Analysen zu Monat 30 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

In der ATTR-ACT-Studie war die Gesamtmortalität definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis. Dabei wurden folgende Ereignisse als kardiovaskuläre Ereignisse angesehen: Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Schlaganfall sowie andere kardiovaskuläre Gründe, die nicht zu den gelisteten Ereignissen zählen, aber dennoch eine spezifische Ursache haben (z. B. Lungenembolie, periphere arterielle Erkrankung, vaskuläre Erkrankung, periphere Embolie, Venenthrombose oder andere vaskuläre Gründe oder Komplikationen). Für die primäre Analyse beider Endpunkte (Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität) wurde gemäß Studienunterlagen ein Studienabbruch aufgrund von Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung genauso gewertet wie das Ereignis „Tod“.

In der vom G-BA herangezogenen Analyse gehen Patienten, die die Studie aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz-Lebertransplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung abbrechen, mit ihrem tatsächlichen Vitalstatus in die Analyse ein (2. Sensitivitätsanalyse des pU. Für beide Endpunkte zur Mortalität). Somit wird der Zeitpunkt des Studienabbruchs für beide Endpunkte in der Analyse entgegen der vorgelegten Hauptanalyse nicht als Ereignis (Todesfall) berücksichtigt bzw. nicht als Zensurierung gewertet.

Das mediane Überleben wurde in keinem der Studienarme erreicht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten einer Tafamidis-Therapie.

Für die ergänzend berücksichtigte kardiovaskuläre Mortalität lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis ableiten.

Morbidität

Hospitalisierungen (Gesamt)

In der Studie ATTR-ACT waren Hospitalisierungen definiert als jegliche nicht-elektive Aufnahme in eine Akutklinik zur medizinischen Behandlung, die zu einem stationären Aufenthalt von mindestens 24 Stunden oder über Nacht führten. Die Anzahl der Hospitalisierungen sowie die Ursache wurden durch das Studienzentrum bei jeder Studiervisite erhoben.

In der Tafamidis-Gruppe trat bei 71 % der Patienten und bei 77 % in der Kontrollgruppe mindestens eine Hospitalisierung während der Studie auf. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Für die Analyse der Häufigkeit wurde die jährliche Rate jeglicher Hospitalisierung aus der jeweiligen Anzahl der Hospitalisierungen pro Patient und der Jahre unter Beobachtung errechnet. Aus den (mittels Poisson-Regression) adjustierten Raten resultierte ein statistisch signifikantes Ratenverhältnis zugunsten von Tafamidis bei der Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen.

Interaktionstests ergaben für die Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III). In der Subgruppe NYHA-Klasse I + II zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Tafamidis. Dieser Effekt kehrte sich in der Subgruppe NYHA-Klasse III zuungunsten von Tafamidis um, der Nachteil ist jedoch statistisch nicht signifikant.

In der Gesamtschau resultiert bei den Hospitalisierungen zu Monat 30 für Tafamidis ein statistisch signifikanter Vorteil, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird. Patienten mit NYHA-Stadium III profitieren im Endpunkt Hospitalisierungen nicht. Wie auch schon von der EMA² sowie in der mündlichen Anhörung von klinischen Sachverständigen diskutiert, ergeben sich dadurch Unsicherheiten bezüglich des Nutzens einer Therapie mit Tafamidis in späteren Krankheitsstadien.

Belastbarkeit (Gehfähigkeit mittels 6MWT)

Die Leistungsfähigkeit wurde in der Studie ATTR-ACT mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) standardisiert erfasst. Der 6MWT wurde zur Messung der funktionalen körperlichen Fähigkeiten bzw. körperlichen Fitness entwickelt. Es handelt sich um ein standardisiertes und etabliertes Testverfahren, das zu Diagnostik und Verlaufskontrolle bei einer Vielzahl von Indikationen zum Einsatz kommt.

Für die Nutzenbewertung werden analog zum Erstverfahren die Analysen der mittleren Veränderung der Gehstrecke berücksichtigt. Für den Endpunkt Belastbarkeit zeigt sich zu

² EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndagel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf

Monat 30 gegenüber Baseline bei der mittleren Veränderung der Gehstrecke für die Ergebnisse der Hauptanalyse aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC (LS-MWD: 75,77 m), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des 6MWT zu Monat 30 wird als hoch eingeschätzt. Grund dafür ist ein hoher Anteil an Patienten mit fehlenden Werten bzw. ein großer Unterschied an fehlenden Werten zwischen den Studienarmen (21 % Tafamidis + BSC vs. 35 % Placebo + BSC). Die ergänzend berücksichtigten Sensitivitätsanalysen mit alternativen Ersetzungsstrategien können das hohe Verzerrungspotential zwar nicht ausräumen, bestätigen jedoch insgesamt die Robustheit des Effekts zu Monat 30.

Der Anteil an Patienten mit fehlenden Werten bis zu Monat 18 ist geringer als zu Monat 30 (15 % Tafamidis + BSC vs. 25 % Placebo + BSC). Diese Auswertung zu Monat 18 liefert durch die höheren Rücklaufquoten eine potenziell unverzerrte Schätzung des Behandlungseffekts, deckt allerdings im Gegensatz zu den Ergebnissen zu Monat 30 nicht den gesamten Studienverlauf ab. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung primär auf die Ergebnisse zu Monat 30 abgestellt.

Insgesamt liegt auf Basis der Studie ATTR-ACT für die Gehfähigkeit zu Monat 30 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis vor, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist.

Gesundheitszustand (Verschlechterung EQ-5D-VAS)

Bei der EQ-5D-VAS handelt es sich um ein valides und reliables Instrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes, das bereits in verschiedenen Indikationen evaluiert und eingesetzt wurde, darunter auch bei Patienten mit Herzerkrankungen.

Die Rücklaufquoten für den EQ-5D lagen bis Monat 30 zu jedem Zeitpunkt in den Behandlungsarmen oberhalb von 70 %. Für die Nutzenbewertung werden die Analysen der mittleren Veränderung der EQ-5D-VAS von Baseline zu Monat 30 herangezogen. Responderanalysen zur Auswertung des Endpunktes wurden nicht vorgelegt.

Der Unterschied nach LS-MWD ist zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Das 95%-Konfidenzintervall des Effekts liegt basierend auf Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, so dass zu Monat 30 ein klinisch relevanter, statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber BSC im Gesundheitszustand abgeleitet wird.

Lebensqualität

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

Die Lebensqualität wurde in der Studie ATTR-ACT über den KCCQ erhoben. Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Betrachtet werden die beiden vergangenen Wochen. Das Instrument besteht aus 23 Items, die sich in 6 Domänen unterteilen: Körperliche Einschränkungen (6 Items), Symptome bestehend aus Symptommhäufigkeit und -last (7 Items), Symptomstabilität (1 Item), Soziale Beeinträchtigung (4 Items), Selbstwirksamkeit (2 Items) und Lebensqualität (3 Items). Die Antwortoptionen befinden sich auf einer Likert-Skala von 5 bis 7 Punkten, abhängig vom

jeweiligen Item. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Die einzelnen Domänen lassen sich über ihren Mittelwert zu zwei aggregierten Gesamtwerten zusammenfassen: einerseits zu dem KCCQ-CSS (Clinical Summary Score), bestehend aus den Domänen körperliche Einschränkungen und Symptome, sowie andererseits zu dem KCCQ-OSS (Overall Summary Score): bestehend aus den Domänen körperliche Einschränkungen, Symptome, soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität. Im Studienprotokoll waren neben der Auswertung des KCCQ-OSS und des KCCQ-CSS auch Auswertungen für die einzelnen Domänen geplant. Der CSS des KCCQ wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die darin enthaltenen Domänen bereits Bestandteil des KCCQ-OSS sind. Die Rücklaufquoten für den KCCQ-OSS lagen in den Behandlungsarmen bis Monat 30 zu jedem Zeitpunkt oberhalb von 70%.

Da der pharmazeutische Unternehmer neben den Auswertungen zur mittleren Veränderung der KCCQ-OSS auch Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur (ersten) Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS sowie mit der Stellungnahme auch Analysen zur 15 % Skalenspannweite vorgelegt hat, werden für die Nutzenbewertung nur die Responderanalysen herangezogen.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei *post hoc* durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung beim KCCQ-OSS anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die mit Stellungnahme nachgereichte Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier ≥ 15 Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Auch für die Responderanalyse zur 15 %-Skalenspannbreite (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ-OSS) zeigt sich ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis gegenüber BSC.

In der Lebensqualität zu Monat 30 wird ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis abgeleitet, der sich sowohl in der Analyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten, als auch insbesondere in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor.

Nebenwirkungen

Gesamtraten SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen Auswertungen unter Ausschluss aller Ereignisse der SOC Herzerkrankungen vor. Für die Endpunkte SUE sowie Abbruch wegen UE zeigen sich zu Monat 30 jeweils keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC in der Studie ATTR-ACT.

Dyspnoe (PT, UE)

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Dyspnoe“ zeigt sich für den PT in der Studie ATTR-ACT zu Monat 30 insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation vor. Während für Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC vorliegt, zeigt sich für Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III kein Unterschied zwischen Tafamidis + BSC und Placebo + BSC.

Gesamtbewertung/Fazit

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ATTR-CM liegen auf Basis der pivotalen Phase-III-RCT ATTR-ACT Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen über 30 Monate vor.

In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für die Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis. Auch in dem ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskulär bedingte Mortalität“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber BSC.

In der Kategorie der Morbidität ergibt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis, der sich in seinem Ausmaß nicht abschließend beurteilen lässt. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis ableiten. Darüber hinaus wird im Morbiditätsendpunkt „Hospitalisierungen“ insgesamt ein Vorteil für Tafamidis gesehen, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird.

In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber BSC ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil, der sich insbesondere auch in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannbreite abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Dyspnoe“ zeigt sich in der Studie ATTR-ACT für den PT zu Monat 30 insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis gegenüber BSC.

Zusammenfassend werden die in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber BSC in der Gesamtschau auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Mit der Studie ATTR-ACT liegt für die Bewertung des Zusatznutzens in der Indikation ATTR-CM eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einem Behandlungszeitraum vom 30 Monaten vor.

Die ATTR-ACT-Studienpopulation weicht bezüglich der Indikationsstellung durch Biopsienachweis von der Zulassungspopulation (laut Fachinformation Diagnosestellung durch Szintigraphie) ab. Es bleibt unklar, ob Patienten mit ATTR-CM in der klinischen Praxis nach Indikationsstellung durch Szintigraphie genauso profitieren, wie dies in der Studie ATTR-ACT nach Biopsie gezeigt werden konnte.

Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene liegt für die Endpunkte zur Hospitalisierung und für die Ergebnisse im Endpunkt Belastbarkeit (6MWT) jeweils ein hohes Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als niedrig eingeschätzt wird.

Für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ bestehen regionale Unterschiede, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Dabei ist unklar, ob diese vollständig durch eine Randomisierung ohne Stratifizierung nach Ländern oder Zentren ausgeglichen werden konnten. Aus diesen regionalen Unterschieden resultieren auch Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Gesamtschau rechtfertigen die genannten Unsicherheiten keine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass insgesamt von einem Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tafamidis aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“.

Vyndaqel wurde als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen, zulassungsbegründenden Phase-III-RCT ATTR-ACT mit Ergebnissen zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen über 30 Monate vor.

In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für die Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis. Auch in dem ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskulär bedingte Mortalität“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber BSC.

In der Kategorie der Morbidität ergibt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis, der sich in seinem Ausmaß nicht abschließend beurteilen lässt. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis ableiten. Darüber hinaus wird im Morbiditätsendpunkt „Hospitalisierungen“ insgesamt ein Vorteil für Tafamidis

gesehen, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird.

In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber BSC ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil, der sich insbesondere auch in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannbreite abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend wird für erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) aufgrund der in drei Kategorien vorhandenen, Vorteile von Tafamidis gegenüber BSC ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt, da sich diese gegenüber der Erstbewertung aus dem Jahr 2020³ auf neuere Quellen zu Inzidenz- bzw. Prävalenzangaben stützen. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind.

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 Vyndaqel (Wirkstoff: Tafamidis) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. März 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tafamidis soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

³ Beschluss vom 20. August 2020.

2.4 Therapiekosten

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage | Behandlungstage/Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---|------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Tafamidis | 61 mg | 61 mg | 1 x 61 mg | 365 | 365 x 61 mg |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |

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 | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Tafamidis | 30 WKA | 27.006,16 € | 1,77 € | 0,00 € | 27.004,39 € |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Abkürzungen: WKA = Weichkapseln | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 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.

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 9. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tafamidis beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 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 Tafamidis beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 7. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. April 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 11. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. April 2019 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 30. März 2021 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. April 2021 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 14. April 2021 21. April 2021 5. Mai 2021 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Mai 2021 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 20. Mai 2021 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken