

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom,
HER2-, BRCA1/2-Mutation, vorbehandelt, hohes Rezidivrisiko,
adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit
einer endokrinen Therapie)

Vom 16. Februar 2023

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 Olaparib (Lynparza) 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 Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	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 die 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 Olaparib (Lynparza) wurde am 1. Juni 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 2. August 2022 hat Lynparza die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. August 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Olaparib mit dem neuen Anwendungsgebiet (Mammakarzinom, HER2-, BRCA1/2-Mutation, vorbehandelt,

hohes Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit einer endokrinen Therapie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2022 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 Olaparib 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 Olaparib 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 Olaparib (Lynparza) gemäß Fachinformation

Lynparza wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.02.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie; adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie:

- Beobachtendes Abwarten

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. 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. Neben Olaparib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Tamoxifen, Anastrozol, Exemestan, Letrozol, Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Abemaciclib zugelassen.

Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive Mammakarzinom sowie für das fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom wurden nicht berücksichtigt.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie in Betracht.

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bereits vorab eine adjuvante Strahlentherapie erhalten haben. Eine adjuvante Strahlentherapie ist daher nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- zu 3. Im Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Abemaciclib (in Kombination mit endokriner Therapie): Beschluss vom 20. Oktober 2022

Im Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – Methoden, welche von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen sind; in Kraft getreten am 20. März 2019:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

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. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannten Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die adjuvante Behandlung des BRCA-mutierten, HER2-negativen Mammakarzinoms nach Abschluss der (neo)adjuvanten Chemotherapie liegen sowohl in nationalen als auch internationalen Leitlinien keine Empfehlungen für eine weitere, regelhaft angezeigte spezifische Therapie vor.

Bei dem Wirkstoff Abemaciclib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 01.04.2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Abemaciclib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Versorgungsrealität werden die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Nachsorge regelhaft untersucht. Somit wird für die vorliegende Therapiesituation laut Anwendungsgebiet das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind auch Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom umfasst. Es wird davon ausgegangen, dass diese Patientinnen und Patienten zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olaparib wie folgt bewertet:

Für Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiA vorgelegt, in der Olaparib mit Placebo verglichen wird.

In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit Keimbahn-BRCA1- oder -BRCA2-mutiertem, HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko. Initial konnten nur Patientinnen und Patienten mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) an der Studie OlympiA teilnehmen, der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einem positiven Hormonrezeptorstatus war ab Protokoll Version 3.0 (21.10.2015) erlaubt. Voraussetzung für den Einschluss war eine abgeschlossene adäquate Brust- sowie Axillaoperation. Basierend auf den Vorgaben für eine adäquate Brust- sowie Axillaoperation wird bei den Patientinnen und Patienten von einem kurativen Behandlungsansatz ausgegangen. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten eine mindestens 6 Zyklen umfassende neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie mit Anthrazyklinen, Taxanen oder eine Kombination aus beidem als Vorbehandlung erhalten haben. Eine vorherige Behandlung mit einer Platinsubstanz im Rahmen der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie war erlaubt.

Insgesamt wurden 1836 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Olaparib (N = 921) oder Placebo (N = 915) zugeteilt. Die Behandlung mit Olaparib im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation für maximal 12 Monate. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen. In beiden Behandlungsarmen sollten Hormonrezeptor-positive Patientinnen und Patienten eine adjuvante endokrine Therapie gemäß lokalen Richtlinien und / oder internationalen Leitlinien erhalten. Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass ca. 90 % der Patientinnen und Patienten mit hormon-rezeptorpositivem Mammakarzinom in der Studie OlympiA eine endokrine Therapie erhielten.

Im Rahmen der (neo)adjuvanten Chemotherapie wurde bei 26,4 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Platinsubstanzen durchgeführt. Platinsubstanzen sind für die (neo)adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nicht zugelassen. Die Therapie mit Platinsubstanzen ist jedoch zum Teil in den Leitlinien abgebildet. Darüber hinaus fand die Behandlung mit Platinsubstanzen vor der Randomisierung statt und durch die zusätzlich durchgeführte Stratifizierung nach diesem Kriterium besteht eine ausgewogene Verteilung zwischen den Behandlungsarmen. Der Sachverhalt bleibt daher ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung.

Die seit 2014 laufende Studie wird an 554 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (iDFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung waren 2 Datenschnitte verfügbar:

- 1. Datenschnitt vom 27.03.2020: geplante Interimsanalyse nach 165 iDFS-Ereignissen bei den ersten 900 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten
- 2. Datenschnitt vom 12.07.2021: geplante finale iDFS-Analyse nach 330 iDFS-Ereignissen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 12.07.2021 herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie OlympiA wurden bei allen Patientinnen und Patienten im Rahmen von Nachbeobachtungsvisiten gezielte körperliche Untersuchungen durchgeführt sowie klinische Zeichen und Symptome regelmäßig erfasst. Die im Placebo-Arm durchgeführten Untersuchungen bilden allerdings die Leitlinienempfehlungen für Patientinnen und Patientinnen in der vorliegenden Therapiesituation nicht vollständig ab. Insgesamt wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie OlympiA jedoch engmaschig und gezielt zur Erfassung von Rezidiven untersucht, sodass das Untersuchungsregime insgesamt als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen wird.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie OlympiA definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft der Endpunkte zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:

- ipsilaterales invasives Rezidiv,
- lokoregionäres invasives Rezidiv,
- Fernrezidiv,
- kontralaterales invasives Mammakarzinom,
- sekundärer Primärtumor (kein Mammakarzinom),
- duktales Karzinom in situ und
- Tod jeglicher Ursache.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.

Es zeigt sich sowohl in der Operationalisierung als Ereignisrate als auch als Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Zum vorliegenden Datenschnitt ist der Median der Zeit bis zum Rezidivereignis in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die absolute Differenz beträgt bezüglich der Rezidivrate 8,0 % (138 Ereignisse von 921 (15 %) vs. 210 Ereignisse von 915 (23 %) Patientinnen und Patienten). In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil für Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven festgestellt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue)

In der Studie OlympiA wurde die patientenberichtete Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des FACIT-Fatigue erhoben.

EORTC QLQ-C30

Es zeigt sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Für die Endpunkte Fatigue, Appetitverlust und Obstipation zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die jeweiligen 95 %- KIs der SMD liegen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Somit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

FACIT-Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue erhoben anhand des FACIT-Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Zusammenfassend liegt hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik lediglich ein Nachteil beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten vor. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sind bewertungsrelevante Unsicherheiten zu berücksichtigen, da ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung zu den patientenberichteten Endpunkten einging.

In der Gesamtbetrachtung wird daher hinsichtlich der Symptomatik kein bewertungsrelevanter Unterschied festgestellt.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für die Skala des globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Für die Funktionsskalen physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie OlympiA trat im Interventionsarm bei 91,8 % und im Vergleichsarm bei 83,8 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Im Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum Endpunkt SUE vorgelegt, in die zu einem relevanten Anteil Progressionsereignisse aus der Systemorganklasse Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) eingingen. Diese Auswertung wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung als nicht geeignet angesehen, da Progressionsereignisse aus der Systemorganklasse Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) bereits in der Kategorie Morbidität über Rezidive abgebildet sind und eine zusätzliche Berücksichtigung der Ereignisse den Endpunkt SUE zugunsten von Olaparib verzerren würde.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer infolgedessen eine Auswertung zum Endpunkt SUE nachgereicht, bei der die Systemorganklasse Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) nicht berücksichtigt wurde. Diese Auswertung wird als geeignet erachtet und für die vorliegende Bewertung herangezogen. Es zeigt sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Im Detail zeigt sich für die spezifischen UEs MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UE) und Pneumonitis (SMQ, UE) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die spezifischen UEs Ermüdung (PT, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE), Dysgeusie (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE), Anämie (PT, SUE) und Untersuchungen (SOC, schweres UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE insgesamt ein relevanter Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich hinsichtlich der Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt in der vorliegenden kurativen Therapiesituation ein essentielles Therapieziel dar. Diesbezüglich zeigt sich ein relevanter Vorteil für Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik liegen insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterscheide vor.

In der Kategorie Lebensqualität zeigen sich keine Vor- oder Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung stehen somit den Vorteilen – Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Insgesamt überwiegen die Vorteile die Nachteile, womit ein Zusatznutzen festzustellen ist. Für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist insbesondere der vorliegende Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven leitend. Unter Berücksichtigung der Rezidivraten in beiden Behandlungsgruppen und der absoluten Differenz in den Rezidivraten gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass in der Gesamtbewertung im vorliegenden Fall nicht mit hinreichender Sicherheit von dem Ausmaß eines beträchtlichen Zusatznutzens ausgegangen werden kann.

Somit wird für Olaparib ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie OlympiA handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie OlympiA wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive, sowie zu allen Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft.

In der Gesamtbetrachtung wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurden Ergebnisse aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive unter Behandlung mit Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel dar. Das Ausmaß der Vermeidung von Rezidiven wird vorliegend als relevanter Vorteil bewertet.

Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung stehen somit den Vorteilen – Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Insgesamt überwiegen die Vorteile die Nachteile, womit ein Zusatznutzen festzustellen ist. Für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist insbesondere der vorliegende Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven leitend. Unter Berücksichtigung der Rezidivraten in beiden Behandlungsgruppen und der absoluten Differenz in den Rezidivraten gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass in der Gesamtbewertung im vorliegenden Fall nicht mit hinreichender Sicherheit von dem Ausmaß eines beträchtlichen Zusatznutzens ausgegangen werden kann.

Somit wird für Olaparib ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Die Aussagesicherheit wird insbesondere aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und bei den für die Bewertungsentscheidung maßgeblichen Endpunkten in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist jedoch teilweise rechnerisch nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten behaftet. Das methodische Vorgehen führt in einzelnen Herleitungsschritten sowohl zu Über- als auch Unterschätzungen sowie zu Unsicherheit. Unsicher ist insbesondere die Umsetzung der Kriterien der Indikation für eine Chemotherapie und des hohen Rezidivrisikos. Ebenso bestehen Unsicherheiten aufgrund einer unklaren Anzahl unberücksichtigter Patientinnen und Patienten mit beispielsweise neuauftretendem Lokalrezidiv im Betrachtungsjahr, einer unklaren Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten in Stadium IIIC außerhalb des Anwendungsgebietes und bei den Anteilswerten für ein hohes Rezidivrisiko sowie für das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation.

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 Lynparza (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2023).

Die Anwendung von Olaparib ist auf 1 Jahr begrenzt.

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.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Olaparib-Monotherapie</i>				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
<i>Olaparib in Kombination mit endokriner Therapie</i>				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
<i>Aromatasehemmer² oder Antiöstrogen³</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>+ ggf. GnRH-Agonist⁴</i>				
Leuprorelin	kontinuierlich, 1 x alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar			

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.

² Anastrozol oder Letrozol

³ Tamoxifen

⁴ Leuprorelin oder Goserelin; bei prämenopausalen Patientinnen ist unter der Behandlung mit Tamoxifen ggf. zusätzlich eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mit einem GnRH-Analogen angezeigt

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Olaparib-Monotherapie</i>					
Olaparib	300 mg	600 mg	6 x 100 mg	365	2 190 x 100 mg
<i>Olaparib in Kombination mit endokriner Therapie</i>					
Olaparib	300 mg	600 mg	6 x 100 mg	365	2 190 x 100 mg
<i>Aromatasehemmer² oder Antiöstrogen³</i>					
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
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
<i>+ ggf. GnRH-Agonist⁴</i>					
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13	13 x 3,6 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				

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 (Apothekenab- gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Olaparib 100 mg	112 FTA	3 316,30 €	2,00 €	319,04 €	2 995,26 €
Anastrozol 1 mg ⁵	120 FTA	65,06 €	2,00 €	4,25 €	58,81 €
Goserelin 3,6 mg	3 IMP	547,76 €	2,00 €	50,92 €	494,84 €
Letrozol 2,5 mg ⁵	120 FTA	61,64 €	2,00 €	3,98 €	55,66 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 RMS	981,40 €	2,00 €	92,08 €	887,32 €
Tamoxifen 20 mg ⁵	100 FTA	22,43 €	2,00 €	0,88 €	19,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IMP = Implantat, RMS = Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023

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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

⁵ Festbetrag

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 12. Oktober 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 22. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. August 2022 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 Olaparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 statt.

Mit Schreiben vom 10. Januar 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Januar 2023 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 7. Februar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Januar 2023; 31. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken