

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V –  
Indacaterol/Glycopyrronium**

Vom 8. Mai 2014

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	13
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 folgende 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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium ist der 15. November 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 5. November 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Februar 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Indacaterol/Glycopyrronium 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 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>/Xoterna<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation:

Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>/Xoterna<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.<sup>2</sup>

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:

- ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV_1^3 < 80 \%$  Soll):  
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen
- bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV_1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:  
zusätzlich inhalative Corticosteroide

### 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Fachinformation Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> (Indacaterol/Glycopyrronium); Stand: Januar 2014.

<sup>3</sup> Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde ( $FEV_1$ ).

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 Absatz 3 VerfO:

- zu 1. Für die Behandlung von Patienten mit COPD grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:  
 Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Bambuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Indacaterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, Reproterol  
 Anticholinergika: Acridinium, Glycopyrronium, Ipratropium, Tiotropium  
 Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Fluocortolon, Fluticason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison, Triamcinolon  
 Xanthine: Aminophyllin, Theophyllin  
 Phosphodiesterase-Inhibitoren: Roflumilast
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet COPD folgende G-BA-Beschlüsse vor:  
 Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 21. März 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acridiniumbromid vor. Ein Zusatznutzen gegenüber langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium (Patienten ab Therapiestufe II) bzw. zusätzlich inhalativen Corticosteroiden (Patienten der Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen) ist nicht belegt.  
 Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 16. Februar 2012 über Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen – Teil II: COPD vor.  
 Es liegt eine Nutzenbewertung des IQWiG (A05-18) zu Tiotropium bei COPD vom 26. Juni 2012 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung der Patienten mit COPD stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Schweregrad der Erkrankung diverse Wirkstoffklassen zur Verfügung. Kurzwirksame inhalative Bronchodilatoren wie selektive Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika gehören zur Basistherapie in der Behandlung der COPD und werden in allen Therapiestufen nach Bedarf hauptsächlich zur kurzfristigen Symptombehandlung eingesetzt. Somit kommen diese Substanzen als alleinige Vergleichstherapie für die zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung kontinuierlich einzusetzenden Bronchodilatator-Kombination Indacaterol/Glycopyrronium nicht in Betracht.  
 Xanthine (insbesondere Theophyllin) haben im Vergleich zu Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika schwach ausgeprägte bronchodilatatorische Effekte. Hinzu kommt die relativ geringe therapeutische Breite des Wirkstoffes.

Gemäß Leitlinien wird eine Anwendung von Theophyllin erst nach Einsatz von Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika empfohlen und kommt folglich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Roflumilast ist gemäß Zulassung für Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie indiziert. Da im vorliegenden Fall nur ein kleiner Teil des Anwendungsgebietes umfasst ist, kommt Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Es stehen für die Behandlung der COPD langwirksame Bronchodilatoren mit guter Evidenzlage zur Verfügung. Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika werden am häufigsten die Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol empfohlen, während aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika nur Tiotropiumbromid zur Auswahl steht. Für diese Wirkstoffe konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Steigerung der Lebensqualität und Reduktion von Exazerbationen gezeigt werden. Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils werden diese Wirkstoffe gleichermaßen für die Therapie der COPD bevorzugt empfohlen und stellen somit gleichwertig zur Auswahl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Inhalative Corticosteroide werden gemäß Leitlinien erst bei symptomatischer COPD – Patienten ab Schweregrad III<sup>4</sup> und einer erhöhten Exazerbationsrate – empfohlen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden in Anbetracht der nicht mehr gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD und unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium vorgetragene Argumente der Einsatz von ICS für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV bei mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr als indiziert angesehen. Daher wird die Charakterisierung der Patientenpopulation, für die eine zusätzliche Gabe von ICS angezeigt ist, dahingehend konkretisiert, dass die Anzahl der Exazerbationen von mehr als zwei Exazerbationen auf mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr angepasst wird.

Die Therapie der COPD orientiert sich an einem Stufenschema, welches die Ausprägung der Symptomatik der Patienten und der respiratorischen Insuffizienz als diagnostisches Kriterium berücksichtigt. In der Dauertherapie werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und/oder langwirksame Anticholinergika als Therapiestandard eingesetzt.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die unterschiedlichen Therapiestufen der COPD berücksichtigt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Indacaterol/Glycopyrronium liegt keine Einschränkung hinsichtlich der Schweregrade der COPD vor. Jedoch wird eine Behandlung mit Indacaterol/Glycopyrronium unter Berücksichtigung der empfohlenen Stufentherapie aufgrund der im zugelassenen Indikationsgebiet formulierten Anwendung „[...] für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung [...]“ erst ab Therapiestufe II indiziert sein. Folglich ist eine

---

<sup>4</sup> Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach forciertem expiratorischem Volumen in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>): FEV<sub>1</sub> ≥ 80 % entspricht Stufe I, 50 % ≤ FEV<sub>1</sub> < 80 % entspricht Stufe II, 30 % ≤ FEV<sub>1</sub> < 50 % entspricht Stufe III, FEV<sub>1</sub> < 30 % entspricht Stufe IV (GOLD-Leitlinie, 2014).

Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Therapiestufe I entbehrlich.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nummer 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nummer 5 VerO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die folgenden Ausführungen zur Bestimmung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium beziehen sich auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie und die auf dieser Basis vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Therapieoption Formoterol in Kombination mit Tiotropium mit gegebenenfalls zusätzlicher Gabe inhalativer Corticosteroide (ICS) für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr.

Von dem pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V die direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studie QUANTIFY (QVA149ADE01) zum Nachweis des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol vorgelegt. In die 6-Monatsstudie wurden 934 Patienten im Alter von mehr als 40 Jahren mit einer Raucheranamnese von mindestens zehn Packungsjahren<sup>5</sup> eingeschlossen, die zu Beginn der Run-In-Phase einen Post-Bronchodilatator-FEV<sub>1</sub>-Wert zwischen 30 % und 80 % Soll aufwiesen, entsprechend COPD Stufe II und Stufe III. Die Patienten im Prüfarm (N = 476) wurden mit einmal täglich Indacaterol/Glycopyrronium behandelt, im Kontrollarm (N = 458) wurde mit zweimal täglich Formoterol und einmal täglich Tiotropium behandelt. Neben 26 Teilnehmern mit COPD der Stufe I, Stufe IV oder mit unklarem COPD-Schweregrad bestand die Studienpopulation hauptsächlich aus Patienten mit COPD Stufe II (56 %) und Stufe III (42 %).<sup>6</sup> Bei 41 % der Patienten der Studienpopulation wurde eine bereits bestehende Therapie mit ICS in der Studie beibehalten.

Diese ICS-Therapie entsprach bei ca. 98 % dieser Patienten nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen. Die Therapie mit ICS ist zusätzlich zur Basistherapie beim Vorliegen von mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr vor ICS-Therapiebeginn vorgesehen. Anhand der vorliegenden Evidenz zeigt sich eine signifikante, aber nur mäßige Senkung der Exazerbationsrate durch ICS-Gabe. Der Median der jährlichen Exazerbationsrate der mit ICS behandelten Teilnehmer lag bei ca. 1,0 im Vergleich zu 1,3 bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern.<sup>7</sup> Demnach ist eine Exazerbationsrate in der mit ICS behandelten Studienpopulation von mindestens einer

---

<sup>5</sup> Zehn Packungsjahre sind definiert als 20 Zigaretten pro Tag über einen Zeitraum von zehn Jahren bzw. zehn Zigaretten am Tag über einen Zeitraum von 20 Jahren.

<sup>6</sup> Der pU fasst im Dossier zur Nutzenbewertung die Patienten mit COPD Stufe I und Stufe II sowie Stufe III und Stufe IV in die Patientengruppen „COPD Stufe ≤ II“ bzw. „COPD Stufe ≥ III“ zusammen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen ist dieses Vorgehen vernachlässigbar (Patienten mit COPD Stufe II ohne ICS-Therapie n = 345, inklusive n = 3 Patienten mit COPD Stufe I ohne ICS (im Folgenden: „Patienten mit COPD Stufe II“); Patienten mit COPD Stufe III ohne ICS-Therapie n = 190, inklusive n = 1 Patienten mit COPD Stufe IV ohne ICS (im Folgenden: „Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr“)).

<sup>7</sup> IQWiG. Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-40), 12.02.2014.

Exazerbation jährlich zu erwarten. In der QUANTIFY-Studie wurden die Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn betrachtet. Der Anteil von mit ICS-behandelten COPD-Patienten mit einer Exazerbation lag bei 19,6 %. Der Anteil von mit ICS-behandelten COPD-Patienten mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr betrug in der Studie 2,1 %. Aufgrund dieser Daten, unter Berücksichtigung der ausgeführten Evidenz zu den erwarteten Effekten von ICS auf die Exazerbationsrate, kann angenommen werden, dass die ICS-Therapie bei der Mehrzahl der Studienpatienten nicht indikationsgerecht durchgeführt wurde. Daher wurde die mit ICS behandelte Patientenpopulation von der Bewertung ausgeschlossen.

Für Patienten mit COPD Stufe IV und für die Teilpopulation an Patienten mit COPD Stufe III mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr war die Anzahl der eingeschlossenen Patienten zu gering, weshalb für diese Patientenpopulationen keine auswertbaren Daten vorliegen. Daher ist der Zusatznutzen in diesen Teilpopulationen nicht belegt.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium wie folgt bewertet:

- a) Patienten mit COPD Stufe II und
- b) Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Für Patienten mit COPD Stufe II liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

#### Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zu a)

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patienten mit COPD Stufe II wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet. Der Bewertung liegen die Ergebnisse der Teilpopulationen der QUANTIFY Studie zugrunde. Das Verzerrungspotential wurde insgesamt als niedrig eingestuft. Allerdings gibt es Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der COPD Erkrankung. So liegen signifikante Ergebnisse hinsichtlich eines Zusatznutzens für den Endpunkt „Transition Dyspnea Index (TDI)“ für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein Hinweis auf eine Interaktion hinsichtlich des Schweregrades. Bei getrennter Betrachtung der Subgruppen zeigt sich nur für die Subgruppe der Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, bei Patienten mit COPD Stufe II zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „COPD-Assessment-Test (CAT)“ zeigen sich keine Hinweise auf eine Interaktion durch den Schweregrad der COPD Erkrankung und für die Gesamtpopulation zeigt sich einen statistisch signifikanten Vorteil für Indacaterol/Glycopyrronium. Aufgrund des Fehlens eines Hinweises auf Interaktion wurden hierzu keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Da sich aus den Ergebnissen des Interaktionstests beim TDI Hinweise auf eine möglicherweise geringere Effektstärke für Patienten bei COPD Stufe II ergeben, wird für diese Subgruppe eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Hinweis auf Anhaltspunkt vorgenommen.

Weiterhin fehlen Angaben hinsichtlich der COPD-Erkrankungsdauer, des Raucherstatus, der Packungsjahre<sup>5</sup> und zu Therapieabbrechern für die Patienten mit COPD Stufe II ohne ICS-Behandlung.

Zu b)

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet, da die Ergebnisse aus einer randomisierten, klinischen Studie (QUANTIFY) vorgelegt wurden, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene wie auch für alle eingeschlossenen Endpunkte für die Gesamtpopulation als niedrig eingestuft wurde.

Die Voraussetzungen, um aus nur einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ abzuleiten, sind bei der QUANTIFY-Studie nicht erfüllt. Die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr betrug in der Studie im Indacaterol/Glycopyrronium-Arm n = 263 und im Kontrollarm n = 268. In der Zielpopulation der Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr betrug die Patientenzahl insgesamt 190 Patienten (Indacaterol/Glycopyrronium-Arm: n = 96, Kontrollarm: n = 94) und war damit zu gering, um daraus einen Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten. Im Gegensatz zu Patienten mit COPD Stufe II ergibt sich aus den Interaktionstests kein Hinweis auf eine möglicherweise geringere Effektstärke für Patienten bei COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr bei Betrachtung der Subgruppenergebnisse als für die Gesamtpopulation. Daher wird eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr auf einen Anhaltspunkt für nicht gerechtfertigt erachtet.

Weiterhin fehlen Angaben hinsichtlich der COPD-Erkrankungsdauer, des Raucherstatus, der Packungsjahre<sup>5</sup> und zu Therapieabbrechern für die Subpopulation der Patienten mit COPD Stufe III ohne ICS-Behandlung.

### Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

#### *Gesamtmortalität*

In der QUANTIFY-Studie wurden die Daten zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus den Informationen zu Todesfällen im Rahmen der Dokumentation zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen erhoben.

Für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

## Morbidität

### *Transition Dyspnea Index (TDI)*

Der Transition Dyspnea Index (TDI) wurde in der QUANTIFY-Studie zur Messung der Atemnot eingesetzt. Die Daten wurden in Woche 12 und Woche 26 bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline und die Anzahl an Patienten mit einer klinisch relevanten Zunahme um mindestens einen Punkt in der Gesamtpunktzahl analysiert.

Die Responderanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr. Aufgrund des Hinweises auf Interaktion wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Die Subgruppenanalyse nach Schweregrad zeigt für Patienten mit COPD Stufe II keinen signifikanten Unterschied. Für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr zeigt sich eine signifikante Veränderung des TDI zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium. Dieses Ergebnis wird als Verringerung einer relevanten Symptomatik eingestuft.

Die klinisch relevante Veränderung des Transition Dyspnea Index bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.

### *COPD-Assessment-Test (CAT)*

Der COPD-Assessment-Test (CAT) wurde in der QUANTIFY-Studie zur Messung von COPD-Symptomen und der damit verbundenen Beeinträchtigung des Alltags verwendet. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline und die Anzahl an CAT-Respondern (Patienten mit einer Veränderung um mindestens zwei Punkte in der Gesamtpunktzahl) untersucht.

Die Responderanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr. Die Veränderung der CAT-Werte wird als Verringerung einer relevanten Symptomatik eingestuft.

Aufgrund des Fehlens eines Hinweises auf Interaktion wurde keine Subgruppenanalyse dargestellt.

Die klinisch relevante Veränderung des COPD-Assessment-Test bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.

### *Moderate und schwere Exazerbationen*

In der QUANTIFY-Studie wurde eine Exazerbation definiert als eine Symptomverschlechterung, die zu einer Behandlung mit Corticosteroiden und/oder Antibiotika oder einem Notaufnahmebesuch oder Krankenhausaufenthalt führt. Eine Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich durch die Verschlechterung von zwei oder mehr Hauptsymptomen (Dyspnoe, Sputumvolumen, purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen oder durch die Verschlechterung eines Hauptsymptoms zusammen mit einer Steigerung des Schweregrads eines Nebensymptoms (Halsschmerzen, Erkältung (Nasensekret und/oder verstopfte Nase), Fieber ohne andere Ursache, Husten, Giemen) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen.

Ereignisse wurden als moderate Exazerbationen eingestuft, wenn die Therapie eine Behandlung mit Corticosteroiden und/oder Antibiotika umfasste. Bei der Therapie schwerer Exazerbationen war eine Hospitalisierung von mindestens 24 Stunden notwendig.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Moderate Exazerbationen“ zeigen bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund des Hinweises auf Interaktion wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Die Subgruppenanalyse nach Schweregrad zeigt für Patienten mit COPD Stufe II keinen signifikanten Unterschied, jedoch für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ist die Anzahl an moderaten Exazerbationen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium signifikant reduziert. Die Änderung der Rate an moderaten Exazerbationen wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Schwere Exazerbationen“ zeigen bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund des Hinweises auf Interaktion wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Die Subgruppenanalyse nach Schweregrad zeigt ebenfalls für beide Subpopulationen keinen statistisch signifikanten Effekt.

Ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die Teilpopulation der Patienten mit COPD Stufe II als auch für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr für die Endpunkte „Moderate Exazerbationen“ und „Schwere Exazerbationen“ nicht belegt.

Für die Teilpopulation von Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium. Die Änderung der Rate an moderaten Exazerbationen bei Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.

## Lebensqualität

### *St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C)*

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der QUANTIFY-Studie der validierte krankheitsspezifische Fragebogen SGRQ-C verwendet. Der SGRQ-C bildet die Bereiche Symptomatik, Aktivität und Auswirkungen in Bezug auf soziale, funktionale und psychologische Störungen aufgrund der Erkrankung ab. Die Datenerhebung erfolgte in Woche 1, Woche 12 und Woche 26 bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl zur Baseline und der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion um mindestens vier Punkte in der Gesamtpunktzahl analysiert.

Die Responderanalyse zeigt für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

## Nebenwirkungen

In der QUANTIFY-Studie zeigen sich für die Endpunkte „Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zu den Endpunkten „Spezifische unerwünschte Ereignisse“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ liegen keine Daten für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr vor.

Ein geringerer/größerer Schaden von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für den Endpunkt Nebenwirkungen nicht belegt.

## Fazit:

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol in Kombination mit Tiotropium bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlich Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Bei der Dossiererstellung wurden nicht alle patientenrelevanten Endpunkte vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt. Wesentliche Ziele der COPD-Behandlung sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität. In den Studien zu Indacaterol/Glycopyrronium wurde kein Instrument zur Messung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Die Ergebnisse zur Morbidität, hier die Ergebnisse zu den Endpunkten „Transition Dyspnea Index (TDI)“ und „COPD-Assessment-Test (CAT)“, werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.

### c) Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Für Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie für die zu bewertende Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium ist für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die Anzahl an eingeschlossenen Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr zu gering ist. Ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation kann nicht abgeleitet werden.

- d) Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr

Für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie für die zu bewertende Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium ist für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die Anzahl an eingeschlossenen Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr zu gering ist. Ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation kann nicht abgeleitet werden.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss für Patienten mit COPD Stufe II die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegeben und vom IQWiG als plausibel erachtete Spanne von 2 034 162 bis 2 542 810 GKV-Versicherten zugrunde.

Die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV wurde vom IQWiG berechnet. Aufgrund fehlender Evidenz zum Auftreten von Exazerbationen bei Patienten dieser Schweregrade wurde der Anteil an Patienten, für die eine zusätzliche ICS-Gabe indiziert ist, dem Anteil an Patienten, die eine ICS-Behandlung im Rahmen von Disease-Management-Programmen erhalten, gleichgesetzt. Die auch im Stellungnahmeverfahren bestätigte Divergenz zwischen dem Einsatz von ICS bei Patienten mit COPD im Versorgungsalltag und der leitliniengerechten ICS-Gabe hat zur Folge, dass die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation (127 013 bis 158 773<sup>8</sup>) und die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe VI mit höchstens einer Exazerbation (14 727 bis 18 410<sup>8</sup>) unterschätzt ist. Demnach ist die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen (183 726 bis 229 667<sup>8</sup>) überschätzt.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beziehen sich auf die Angaben aus der Fachinformation und dem EPAR.

---

<sup>8</sup> In der Nutzenbewertung des IQWiG (A13-40) ist die Anzahl an Patienten mit höchstens zwei Exazerbationen abgebildet. Da die Herleitung der Anzahl an Exazerbationen diese nicht selbst berücksichtigt, sondern als Äquivalent die tatsächliche ICS-Gabe verwendet, entsprechen die Patientenzahlen auch dem Anteil an Patienten mit höchstens einer Exazerbation.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2014). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Indacaterol/Glycopyrronium wird kontinuierlich gemäß Fachinformation einmal täglich eingenommen.

### Kosten der Arzneimittel:

#### Berechnungsgrundlage:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,80 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Aufgrund der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe für die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit exemplarisch die Kosten für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason dargestellt.

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Regelhafte Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

## **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 pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 30. August 2011 eingegangen am 31. August 2011 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 6. Oktober 2011 eingegangen am 7. Oktober 2011 ergänzende Unterlagen nachgereicht. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 3. November 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. November 2011 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 19. März 2013 eingegangen am 20. März 2013 eine weitere Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Mai 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Oktober 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 5. November 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Indacaterol/Glycopyrronium ist der 15. November 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. November 2013 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 Indacaterol/Glycopyrronium beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Februar 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. März 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2014 statt.

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 29. April 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	3. November 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (erste Beratung)
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zweite Beratung)
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	18. März 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. April 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
AG § 35a	15. April 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
AG § 35a	22. April 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	8. Mai 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 8. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken