

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 - Vedolizumab**

Vom 8. Januar 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	15
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 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 des Wirkstoffs Vedolizumab ist der 15. Juli 2014. 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 14. Juli 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2014 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 Vedolizumab 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vedolizumab 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 Vedolizumab (Entyvio®) gemäß Fachinformation:

Colitis ulcerosa:

Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Morbus Crohn:

Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Colitis ulcerosa:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, ist:

- a) Bei Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen
 - ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)

Hinweis: Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wird eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt.

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

b) Bei Patienten, die auf einen der TNF-alpha-Antagonisten² unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien)

Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNF- α Antagonisten möglich.

Der deutsche oder der zentrale europäische Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu beachten.

Morbus Crohn

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, ist:

c) Bei Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)

Hinweis: Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wird eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt.

d) Bei Patienten, die auf einen der TNF-alpha-Antagonisten³ unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien)

Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNF- α Antagonisten möglich.

Der deutsche oder der zentrale europäische Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu beachten.

² Die Anwendungsgebiete der TNF- α Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. (Fachinformation Humira® Stand: Juli 2014)

³ Die Anwendungsgebiete der TNF- α Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf einen vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben (Fachinformation Humira® Stand: Juli 2014)

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 dagegen sprechen.

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:

Colitis ulcerosa

zu 1.

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten stehen unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen die TNF-alpha-Antagonisten Infliximab, Adalimumab und Golimumab, Kortikosteroide (topisch, systemisch) und Immunsuppressiva (Azathioprin) sowie 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin) und Escherichia coli zur Verfügung.

Es liegt eine Entscheidung des G-BA zur Verordnungsfähigkeit von Escherichia coli bei Colitis ulcerosa vor (AM-RL; Anlage III; Nr. 22), die die Verordnung von Escherichia coli Stamm Nissle 1917 „nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin“, beschränkt.

Die Anwendungsgebiete der 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin) und Escherichia coli stimmen nur teilweise mit der Indikation „mittelschwerere bis schwerere aktiver Colitis Ulcerosa“ überein.

zu 2.

Patientenindividuell: Operation

zu 3.

Verordnungsausschluss nach AM-RL, Anlage III Nr. 22:

Darmflora-Regulanten, einschließlich Stoffwechselprodukte, Zellen, Zellteile und Hydrolysate von bakteriellen Mikroorganismen enthaltende Präparate

- ausgenommen vom Verordnungsausschluss nach AM-RL; Anlage III; Nr. 22: Escherichia coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin

zu 4.

Zur Feststellung des allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa, bei Patienten, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Aus den im Anwendungsgebiet von Vedolizumab genannten Vortherapien ergeben sich zwei Therapiesituationen.

Zum einen handelt es sich um Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Als Bestandteile der konventionellen Therapie werden Kortikosteroide sowie Immunsuppressiva angesehen.

Zum anderen handelt es sich um Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Dabei ist zu beachten, dass die Anwendungsgebiete der TNF- α Antagonisten gemäß Fachinformation voraussetzen, dass die Patienten auf konventionelle Therapie (einschließlich Kortikosteroide und Immunsuppressiva) unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Auf Basis der systematischen Literaturrecherche lassen sich keine Empfehlungen für den Einsatz von 5-Aminosalizylaten und Escherichia coli zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis Ulcerosa nach Versagen konventioneller Therapie oder einer Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten ableiten.

Die systematische Literaturrecherche zeigt bezüglich der Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa grundsätzlich eine Empfehlung für eine Eskalationstherapie, in der nach Versagen konventioneller Therapie der Einsatz von TNF-alpha-Antagonisten empfohlen wird.

Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, werden unter der Voraussetzung, dass eine patientenindividuelle suffiziente Therapie durchgeführt wurde, als zweckmäßige Vergleichstherapie die für Colitis clcerosa zugelassenen TNF- α Antagonisten Adalimumab oder Infliximab festgelegt. Golimumab wird aufgrund der bisher sehr kurzen Marktverfügbarkeit für die Indikation Colitis ulcerosa nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen.

Für die Gruppe „Patienten, die auf einen TNF- α Antagonisten unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder Patienten die eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine einheitlichen Therapieempfehlungen vor.

Die Anwendungsgebiete der TNF- α Antagonisten setzen voraus, dass die Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und Immunsuppressiva, unzureichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.

Demzufolge wurden die Kortikosteroide und Immunsuppressiva bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht berücksichtigt. 5-Aminosalizylate und Escherichia coli wurden aus den oben genannten Gründen ebenfalls nicht in Betracht gezogen.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe TNF- α Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) festgelegt, da bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α Antagonisten ein Wechsel auf einen anderen TNF- α Antagonisten oder eine Dosisescalation des TNF- α Antagonisten in Frage kommt. Es soll in dieser Patientengruppe ein Vergleich von Vedolizumab gegenüber einer Therapie mit einem TNF- α Antagonisten vorgenommen werden. Diese Therapie umfasst sowohl den Einsatz von Adalimumab als auch Infliximab (Dosisescalation, Wirkstoffwechsel) unter Berücksichtigung der Vortherapien.

Eine Differenzierung der Patientengruppe „Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ in Patienten, die ein primäres oder ein sekundäres Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit bezüglich eines Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten aufweisen, wird nicht vorgenommen. Für die so genannten TNF-alpha-Versager wurden bisher keine einheitlichen, differenzierten Therapieempfehlungen in den Leitlinien ausgesprochen. Gemäß der Literatur wird für Patienten, die auf einen spezifischen TNF-a-Antagonisten nicht ausreichend oder nicht mehr ausreichend ansprechen, in dieser Therapiesituation ein Wechsel des TNF-a Antagonisten oder eine Dosisadjustierung unter Berücksichtigung der Vortherapien empfohlen. Eine gesonderte Patientengruppe für patientenindividuelle Unverträglichkeiten, die sich erst im Verlauf einer Behandlung zeigen, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien und Generalisierbarkeit dieser Gruppe sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen für diese Therapiesituation nicht gebildet.

Morbus Crohn

zu 1.

Zur Behandlung eines mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten stehen unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen die TNF-alpha-Antagonisten Infliximab und Adalimumab, Kortikosteroide (topisch, systemisch) und Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat) sowie 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin) zur Verfügung.

Die Anwendungsgebiete von Mesalazin, Sulfasalazin und Methotrexat stimmen nur teilweise mit der Indikation „mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn“ überein.

zu 2.

Patientenindividuell: Operation

zu 3.

Therapiehinweis zu Infliximab bei Morbus Crohn (Beschluss vom 16.10.2000)

zu 4.

Zur Feststellung des allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn, bei Patienten, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, würde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Aus den im Anwendungsgebiet von Vedolizumab genannten Vortherapien ergeben sich zwei Therapiesituationen.

Zum einen handelt es sich um Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Als Bestandteile der konventionellen Therapie werden Kortikosteroide sowie Immunsuppressiva angesehen.

Zum anderen handelt es sich um Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Dabei ist zu beachten, dass die Anwendungsgebiete der TNF- α -Antagonisten gemäß Fachinformation voraussetzen, dass die Patienten trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/ oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder dass sie eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder dass bei ihnen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Auf Basis der systematischen Literaturrecherche lassen sich keine Empfehlungen für den Einsatz von 5-Aminosalizylaten zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn nach Versagen konventioneller Therapie oder einer Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten ableiten.

Die systematische Literaturrecherche zeigt bezüglich der Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn grundsätzlich eine Empfehlung für eine Eskalationstherapie, in der nach Versagen konventioneller Therapie der Einsatz von TNF-alpha-Antagonisten empfohlen wird.

Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, werden unter der Voraussetzung, dass eine patientenindividuelle suffiziente Therapie durchgeführt

wurde, als zweckmäßige Vergleichstherapie die für Morbus Crohn zugelassenen TNF- α Antagonisten Adalimumab oder Infliximab festgelegt.

Für die Gruppe „Patienten, die auf einen TNF- α Antagonisten unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine einheitlichen Therapieempfehlungen vor.

Die Anwendungsgebiete der TNF- α Antagonisten setzen voraus, dass die Patienten auf einen vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Demzufolge wurden die Kortikosteroide und Immunsuppressiva bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht weiter berücksichtigt. Mesalazin und Sulfafasalazin wurden aus den oben genannten Gründen ebenfalls nicht in Betracht gezogen.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe TNF- α Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) festgelegt, da bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α Antagonisten ein Wechsel auf einen anderen TNF- α Antagonisten oder eine Dosisescalation des TNF- α Antagonisten in Frage kommt. Es soll in dieser Patientengruppe ein Vergleich von Vedolizumab gegenüber einer Therapie mit einem TNF- α Antagonisten vorgenommen werden. Diese Therapie umfasst sowohl den Einsatz von Adalimumab als auch Infliximab (Dosisescalation, Wirkstoffwechsel) unter Berücksichtigung der Vortherapien.

Eine Differenzierung der Patientengruppe „Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ in Patienten, die ein primäres oder ein sekundäres Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit bezüglich eines Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten aufweisen, wird nicht vorgenommen. Für die so genannten TNF-alpha-Versager wurden bisher keine einheitlichen, differenzierten Therapieempfehlungen ausgesprochen. Gemäß der Literatur wird für Patienten, die auf einen spezifischen TNF-a-Antagonisten nicht ausreichend oder nicht mehr ausreichend ansprechen, in dieser Therapiesituation ein Wechsel des TNF-a Antagonisten oder eine Dosisadjustierung unter Berücksichtigung der Vortherapien empfohlen. Eine gesonderte Patientengruppe für patientenindividuelle Unverträglichkeiten, die sich erst im Verlauf einer Behandlung zeigen, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien und Generalisierbarkeit dieser Gruppe sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen für diese Therapiesituation nicht gebildet.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Colitis ulcerosa

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Colitis ulcerosa wie folgt bewertet:

- a) **Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.**

- b) **Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.**

Begründung:

Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für Vedolizumab gegenüber Adalimumab durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Vedolizumab eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Induktion und der Remissionserhalt: GEMINI I [C13006]), bei denen mindestens eine herkömmliche Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder der TNF α -Antagonist Infliximab versagt haben. Als Begleitmedikation waren stabile Dosen oraler Aminosalizylate, Kortikosteroide und/oder immunmodulatorischer Arzneimittel erlaubt. Die GEMINI I Studie wird vom pharmazeutischen Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens sowohl für die Patientengruppe a) als auch b) herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt drei placebokontrollierte Adalimumab-Studien bei der Durchführung des indirekten Vergleichs (Induktion: ULTRA 1; Induktion und Remissionserhalt: ULTRA 2, M10-447) für die Patientengruppe a). Für die Patientengruppe b) wird die ULTRA 2 Studie in den indirekten Vergleich eingeschlossen.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet.

Die Studiendesigns der vom pharmazeutischen Unternehmer im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen sind nicht ausreichend ähnlich.

Die Gesamtbehandlungsdauer der Studie C13006 betrug 52 Wochen und setzte sich aus einer Induktionsphase (Woche 0 bis 6) und einer Erhaltungsphase (Woche 6 bis 52) zusammen. In der Induktionsphase wurden zwei Kohorten untersucht. Die 1. Kohorte (n=374) stellt eine verblindete RCT dar, in der die Patienten in einem Verhältnis von 3 (Vedolizumab): 2 (Placebo) auf zwei Studienarme randomisiert wurden. Bei der 2. Kohorte (n=521) handelt es sich um einen weiteren offenen Studienarm, in dem die Patienten Vedolizumab erhielten. In die Erhaltungsphase wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (Vedolizumab-Arm der 1. Kohorte und 2. Kohorte) und ein definiertes Therapieansprechen zeigten („Responder“). Diese Patienten

wurden erneut randomisiert und erhielten in einem Verhältnis von 1:1:1 Placebo, Vedolizumab aller 8 Wochen, Vedolizumab aller 4 Wochen.

Diese Patienten wurden im indirekten Vergleich den Patienten der Adalimumab-Studien gegenübergestellt. Ein wesentlicher Unterschied der Adalimumab-Studien (ULTRA 2, M10-447) zur C13006 besteht darin, dass nach der Induktionsphase keine Randomisierung der Patienten – die ein Therapieansprechen auf Adalimumab zeigten - für die Erhaltungsphase stattfand. Die Auswertung in den Studien ULTRA 2 und M10-447 umfasst somit die Induktions- und Erhaltungsphase (Woche 0 bis 52) sowie Daten aller Patienten (Responder und Patienten, die in der Induktionsphase nicht auf Adalimumab angesprochen hatten („Non-Responder“)).

Die Population des Placebo-Arms der Adalimumab-Studien, der als Brückenkomparator dient, besteht ebenfalls aus Patienten, die ein Therapieansprechen zeigten sowie Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen (Responder und Non-Responder unter Placebo) und entspricht damit nicht der Population des Placebo-Arms der Vedolizumab-Studie. Dieser besteht ausschließlich aus Respondern (Vedolizumab-Responder aus der Induktionsphase), sodass die Population des gemeinsamen Brückenkomparators nicht vergleichbar ist.

Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass zum Teil auch Daten getrennt für Patienten vorliegen, die in der Induktionsphase ein Ansprechen auf Adalimumab („Responder“) zeigten. Daten für „Responder“ in den Adalimumab-Studien liegen allerdings nicht für den Placebo-Arm vor. Sofern nur aus einem Studienarm einer RCT eine bestimmte Population herangezogen wird (hier: Responder unter Adalimumab), wird die Randomisierung gebrochen. Zudem besteht weiterhin ein Unterschied in der Population des gemeinsamen Brückenkomparators (Placebo).

Aus den unterschiedlichen Studiendesigns resultieren unterschiedliche Populationen für die Erhaltungsphase. Eine ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen ist allerdings eine Grundvoraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die Patientengruppe a) mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Rate unerwünschter Ereignisse sowie der Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich.

Neben der Tatsache, dass die Studien zum adjustierten indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich sind, hat der pharmazeutische Unternehmer auch keine adäquate Analyse zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt. In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zur Studie C13006 sind auch solche Patienten eingegangen, die nicht an der RCT zur Erhaltungsphase teilgenommen haben, d. h. dass in der Induktionsphase auch die nicht randomisierten Patienten aus dem offenen Vedolizumab-Arm (Kohorte 2) berücksichtigt wurden und in der Erhaltungsphase die mit Vedolizumab behandelten Patienten unabhängig von ihrem Dosisregime (Vedolizumab alle 4 Wochen [offen oder randomisiert] bzw. alle 8 Wochen) gemeinsam ausgewertet und den Patienten mit einer Placebobehandlung (Patienten mit Placebo über Induktions- und Erhaltungsphase sowie Vedolizumab-

Responder der Induktionsphase, die in der Erhaltungsphase Placebo bekamen) gegenüber gestellt wurden. Durch dieses Vorgehen wird die Randomisierung gebrochen.

Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe a) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die Patientengruppe b) mit einer vergleichbaren Wirksamkeit im indirekten Vergleich und einem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der placebokontrollierten Studie C13006.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo sind aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Datengrundlage nicht möglich.

Die placebokontrollierte Studie C13006 ist für eine vergleichende Betrachtung des Nebenwirkungsprofils von Adalimumab und Vedolizumab nicht geeignet.

Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe b) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Für eine vergleichende Aussage zum Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber den TNF-alpha-Antagonisten sind aussagekräftige Daten erforderlich. Eine direkt vergleichende Studie liegt nicht vor. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind bei der Gruppe der „TNF-alpha Versager“ geringer ausgeprägt als bei „Patienten mit Versagen der konventionellen Therapie“⁴. Darüber hinaus sind die vorliegenden eher kurzfristigen Studiendaten zu Vedolizumab insbesondere auch zur Einschätzung potentieller Langzeitrisiken des Wirkstoffs Vedolizumab, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch nicht aussagekräftig.

⁴ Assessment report Entyvio®; EMA/CHMP/676643/2013 (Seite 127)

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Morbus Crohn

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Morbus Crohn wie folgt bewertet:

- c) Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.**

- d) Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.**

Begründung:

Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V auch keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Für die Patientengruppe c) wird die Anerkennung eines Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beansprucht.

Es liegen insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe c) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Für die Patientengruppe d) begründet der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Ergebnisse zweier randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien (Induktion und Remissionserhalt: GEMINI II [C13007]; Induktion: GEMINI III [C13011]).

Die placebokontrollierten Studien sind für eine vergleichende Betrachtung der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils von Vedolizumab und den TNF-alpha-Antagonisten nicht geeignet. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind überwiegend gering ausgeprägt. Eine direkt vergleichende Studie liegt nicht vor. Auch eine geringere Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der vorgelegten Studiendaten nicht ausgeschlossen werden⁵. Darüber hinaus sind die vorliegenden eher kurzfristigen Studiendaten zu Vedolizumab insbesondere auch zur Einschätzung potentieller Langzeitriskien des Wirkstoffs Vedolizumab, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch nicht aussagekräftig.

Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Datengrundlage nicht möglich. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind überwiegend gering

⁵ Assessment report Entyvio®; EMA/CHMP/676643/2013 (Seite 127, 128)

ausgeprägt. Auch eine geringere Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der vorgelegten Studiendaten nicht ausgeschlossen werden

Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe d) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

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).

Die Angaben zur Anzahl der Patienten entsprechen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3A und Modul 3B des Dossiers. Die Erhebung der Größe der Zielpopulation basiert auf Sekundärdaten (Daten der AOK Hessen, Daten der BARMER GEK). Die Ableitung der Patientenzahlen beinhaltet zwei Annahmen; eine Extrapolation der in den Sekundärdaten 2011 erhobenen Prävalenz an Morbus Crohn bzw. an Colitis ulcerosa erkrankten Patienten auf eine Prävalenzschätzung für 2014; Anteil an erwachsenen Patienten mit mittelschwerem/r bis schwerem/r aktiven/r Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Das vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Verhältnis von 20 % (Versagen einer Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten) und 80 % (Versagen einer konventionellen Therapie) wird nicht übernommen. In der für diese Annahme zugrunde gelegten Arbeit von Ben-Horin et al., 2014 variieren die angegebenen Größenordnungen stark. Die Herleitung der Angaben in der Publikation ist nicht transparent dargestellt. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann daraus nicht abgeleitet werden.

Aus der Vorgehensweise und den Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers resultiert eine hohe Unsicherheit.

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 Entyvio® (Wirkstoff: Vedolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. November 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf

Die Behandlung mit Entyvio® sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt. Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die spezielle Hinweiskarte ausgehändigt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).

Dem G-BA sind keine belastbaren Daten bezüglich der Häufigkeit einer Dosisescalation für Vedolizumab sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie bekannt. Eine nach diesem Kriterium gewichtete Kostenberechnung wurde deshalb nicht vorgenommen.

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird ein Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) zugrunde gelegt.

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.

Ärztliche Behandlungskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt

Unterschiede gemäß den Fachinformationen von Vedolizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich der Art der Applikation (Infusionen (inkl. Infusionsdauer), Injektion) werden deshalb nicht abgebildet.

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 hat mit Schreiben vom 19. Dezember 2013 eingegangen am 19. Dezember 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Februar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. Februar 2014 statt.

Das abschließende Dossier wurde am 14. Juli 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Vedolizumab ist der 15. Juli 2014.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juli 2014 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA [fristgerecht] eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juli 2014 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 Vedolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 25. November 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 19. Dezember 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	18. November 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Dezember 2014 16. Dezember 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	8. Januar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 8. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken