

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 - Ramucirumab**

Vom 16. Juli 2015

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ramucirumab ist der 1. Februar 2015. 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 27. Januar 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ramucirumab ist in Kombination mit Paclitaxel und als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-02) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Mai 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ramucirumab 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

a) In Kombination mit Paclitaxel

Ausmaß des Zusatznutzens

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der RAINBOW-Studie und dem EPAR (European public assessment report) zu Ramucirumab.

Bei der RAINBOW-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Sicherheit von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die progredient während oder nach einer Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin waren. Insgesamt wurden 665 Patienten im Verhältnis 1:1 den Behandlungsarmen zugeteilt. Primärer Endpunkt der RAINBOW-Studie war die Gesamtmortalität. Sekundäre Endpunkte waren Tumorbewertung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie liegt für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Mortalität

Gesamtüberleben

Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Das Gesamtüberleben in Interventions- und Kontrollgruppe war statistisch signifikant unterschiedlich; die mediane Überlebenszeit war unter der Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel um 2,2 Monate länger als unter Paclitaxel allein (9,6 vs. 7,4 Monate; HR = 0,807; 95 % KI [0,678; 0,962]; p = 0,0169).

Die Verlängerung der Überlebensdauer ist patientenrelevant und wird für das Ausmaß des Zusatznutzens berücksichtigt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war Teil des sekundären Endpunkts Tumorbewertung der Studie. Das mediane PFS betrug 4,4 Monate unter der Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel versus 2,9 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Paclitaxel (HR = 0,635; 95 % KI [0,536; 752]; p < 0,0001).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ beim PFS in der Studie nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer post-hoc eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich symptomatischer Progression (symptombezogene Erhebung der Progression + Analyse der Zeitspannen bis zur Verschlechterung und Tod) durchgeführt. Aufgrund methodischer Limitationen (keine Validität der Surrogate für einen patientenrelevanten Endpunkt) kann diese post-hoc-Auswertung nicht berücksichtigt werden. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS

unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Tumorbewertung

Der Endpunkt Tumorbewertung setzt sich zusammen aus progressionsfreiem Überleben (PFS) (siehe obenstehende Ausführungen), bester Ansprechrate (BOR), objektiver Ansprechrate (ORR) und Zeit bis zur Progression (TTP).

Bei dem Endpunkt Tumorbewertung handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente der Tumorbewertung in der Studie nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren, weshalb dieser Endpunkt allein nicht unmittelbar als patientenrelevant bewertet wird und keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zulässt. Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer post-hoc eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich symptomatischer Progression (symptombezogene Erhebung der Progression + Analyse der Zeitspannen bis zur Verschlechterung und Tod) durchgeführt. Aufgrund methodischer Limitationen (keine Validität der Surrogate für einen patientenrelevanten Endpunkt) kann diese post-hoc-Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Symptomatik (EORTC-QLQ²-C30)

Für die Erfassung der Symptomatik kam in der RAINBOW-Studie der Fragebogen EORTC-QLQ-C30 zum Einsatz.

Die absoluten Rücklaufquoten betragen zu Zyklus 4 lediglich 53 % und 37 % in den beiden Studienarmen. Auf Grund der geringen Rücklaufquoten ab diesem Zeitpunkt und dem Unterschied der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen sind die Ergebnisse ab diesem Zeitpunkt als potenziell verzerrt anzusehen, so dass die Daten nur bis zu dem vorhergehend erhobenen Zeitpunkt (Zyklus 2) berücksichtigt werden. Als klinische Relevanzschwelle (minimal important difference (MID)) wurde eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gewählt. Die eindeutige klinische Relevanz dieses Schwellenwertes in der Indikation Magenkrebs ist allerdings nicht abschließend beurteilbar. Dies kann jedoch für die vorliegende Bewertung dahinstehen, da, wie folgend dargelegt, aus den Ergebnissen zur Symptomatik kein positiver oder negativer Effekt für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens abgeleitet wird.

Zu Zyklus 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen (HR: 0,746 [0,574-0,969], p = 0,0256). Demgegenüber zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhö ein statistisch signifikanter Nachteil (HR: 1,333; 95 % KI [1,007-1,764], p = 0,0420). Bei den restlichen erfassten Symptomen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Bezüglich der durchgeführten Responderanalysen der Symptomatik zum Zyklus 2 zeigte sich kein Behandlungsunterschied.

Aus den Ergebnissen zum Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) ergeben sich keine Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens.

² European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire

Gesundheitszustand über die VAS (visuelle Analogskala) des EQ-5D

Da der EQ-5D primär ein Instrument darstellt, welches den Gesundheitszustand eines Patienten (EQ-5D-VAS) und einen Nutzwert (EQ-5D-Index) erfasst, wird der Endpunkt unter der Kategorie Morbidität dargestellt und bewertet. Die Ergebnisse des EQ-5D-Index sind lediglich als Nutzwerte zu interpretieren und werden daher nicht berücksichtigt.

Aufgrund geringer Rücklaufquoten, analog zu denen zum EORTC-QLQ-C30, und dem damit einhergehenden Verzerrungspotential werden die Daten nur bis Zyklus 2 berücksichtigt. Zu diesem Zeitpunkt zeigt sich basierend auf den deskriptiven Auswertungen weder unter der Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel noch im Kontrollarm eine relevante Änderung im EQ-5D-VAS gegenüber der Baseline-Erhebung.

Aus den Ergebnissen zum Endpunkt Gesundheitszustand über die VAS des EQ-5D ergeben sich keine Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens.

Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (gemessen mittels ECOG-PS³)

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands wurde in der RAINBOW-Studie als explorativer Endpunkt erfasst. Für die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (ECOG-PS \geq 2) wurde ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil unter Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel festgestellt (10,0 vs. 8,6 Monate; HR: 0,798; 95 % KI [0,612; 1,040]; $p = 0,0941$).

Der ECOG-PS ist eine unspezifische Skala ohne definierte Fragen, die darüber hinaus allein vom behandelten Arzt und nicht vom Patienten selbst beurteilt wird. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ramucirumab können daher aus den mittels ECOG-PS erfassten Ergebnissen keine Ableitungen getroffen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der RAINBOW-Studie der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen herangezogen.

Wie bereits unter Morbidität dargelegt, werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nur die Ergebnisse zu Zyklus 2 berücksichtigt.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde unter der Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel ein statistisch signifikanter Vorteil in der Skala zur emotionalen Funktion gegenüber Paclitaxel gezeigt ($p = 0,0012$).

Bei den Responderanalysen zum 2. Zyklus zeigte sich für die Skalen der körperlichen, emotionalen, kognitiven und Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel gegenüber Paclitaxel.

Als klinische Relevanzschwelle (minimal important difference (MID)) wurde eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gewählt. Die eindeutige klinische Relevanz dieses Schwellenwertes in der Indikation Magenkrebs ist allerdings nicht abschließend beurteilbar. Die Ergebnisse werden daher für die vorliegende Bewertung nur eingeschränkt herangezogen.

³ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Die Verbesserung der Lebensqualität ist patientenrelevant und wird trotz der beschriebenen Unsicherheit vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung für das Ausmaß des Zusatznutzens berücksichtigt.

Nebenwirkungen

Um dem Ungleichgewicht bezüglich der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsgruppen (mediane Behandlungsdauer 18,9 Wochen unter Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel vs. ca. 12,1 Wochen unter Placebo in Kombination mit Paclitaxel) zu begegnen, wurden im Dossier neben den nicht-zeitadjustierten (absolute Häufigkeiten) auch zeitadjustierte (time-to-event) Analysen dargestellt.

Insgesamt zeigte sich ein vergleichbarer Anteil an Patienten in den Gruppen, die mindestens ein UE berichteten (99,1 vs. 97,9 %). Es traten insgesamt mehr schwerwiegende UE (SUE) (47 vs. 42 %), UE vom CTCAE⁴-Grad ≥ 3 (82 vs. 63 %) und Therapieabbrüche aufgrund eines UE (31 vs. 24 %) unter der Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel.

Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE)

Bei der aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den Studienarmen durchgeführten Analysen der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf UE, SUE und den Therapieabbrüchen aufgrund eines UE. UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 traten statistisch signifikant früher unter der Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel auf (1,4 vs. 2,8 Monate, HR: 0,461; 95 % KI [1,218; 1,753]; $p < 0,0001$). Bei der ergänzend durchgeführten zeitgewichteten Analyse der mean cumulative functions (MCF), die auch wiederholt auftretende Ereignisse erfasst, wurde für UE vom Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel gegenüber Paclitaxel beobachtet (HR: 1,625; 95 % KI [1,379; 1,916]). Hinsichtlich SUE zeigte diese Analyse keinen Unterschied.

Häufigste unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3

Die unter der Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel am häufigsten aufgetretenen Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 waren Neutropenien (40,7 vs. 18,8 %), Leukopenien (17,4 vs. 6,7 %), Hypertonien (14,1 vs. 2,4 %) und das Eintreten einer Tumorprogression (14,4 vs. 17,9 %).

Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse (jeglicher Grad)

In der RAINBOW-Studie traten vor allem Hypertonien, Blutungen / Hämorrhagien und Proteinurien unterschiedlich zuungunsten einer Ramucirumab-Therapie auf. Diesen nachteiligen Effekt bestätigen auch die Analysen der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen.

Anhand der Studien ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 und der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse zwischen den Studienarmen zuungunsten der Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel, so dass hier ein nachteiliger Effekt für die Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel gesehen wird.

⁴ Common Terminology Criteria for Adverse Events

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel 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.

In der Gesamtbetrachtung werden die positiven Effekte zur Mortalität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung der zum Teil negativen Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zusatznutzens einer Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel als gering einzustufen.

- b) In der Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Ausmaß des Zusatznutzens

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der REGARD-Studie und dem EPAR (European public assessment report) zu Ramucirumab.

Bei der REGARD-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Ramucirumab-Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die eine Krankheitsprogression innerhalb von vier Monaten nach der letzten Chemotherapie-Dosis der Erstlinientherapie oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Behandlung hatten. Insgesamt wurden 355 Patienten im Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Ramucirumab + Best-Supportive-Care (BSC) (N=238 Patienten) und Placebo + BSC (N=117 Patienten) randomisiert. Primärer Endpunkt der REGARD-Studie war die Gesamtmortalität. Sekundäre Endpunkte waren Tumorbewertung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab in der Monotherapie wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind, liegt für Ramucirumab Monotherapie ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Mortalität

Gesamtüberleben

Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Das Gesamtüberleben in Interventions- und Kontrollgruppe war statistisch signifikant unterschiedlich; die mediane Überlebenszeit war unter Ramucirumab um 1,4 Monate länger als in der Kontrollgruppe (5,2 vs. 3,8 Monate; HR = 0,776; 95 % KI [0,603; 0,998];

$p = 0,0473$). Bei Betrachtung der Subgruppe in der die Patienten aus Deutschland bzw. Europa eingeschlossen waren, war der Effekt nicht statistisch signifikant (5,2 vs. 4,5 Monate, HR = 0,896; 95 % KI [0, 667; 1,205]; $p = 0,4665$).

Da insbesondere für die Gruppe mit den Studienzentren der Regionen Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland die Daten keine statistisch signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des Überlebensvorteils zeigen konnten, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheiten verbunden. Die Unterschiede hinsichtlich der geographischen Region sind möglicherweise durch eine zufällige unterschiedliche Verteilung bzw. unterschiedliche Raten der Therapie nach Progression (post discontinuation therapy (PDT)) bedingt.

Die Verlängerung der Überlebensdauer in der Gesamtpopulation ist patientenrelevant und wird für das Ausmaß des Zusatznutzens berücksichtigt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war Teil des sekundären Endpunkts Tumorbewertung der Studie. Das mediane PFS betrug 2,1 Monate unter Ramucirumab versus 1,3 Monate im Kontrollarm (HR = 0,483; 95 % KI [0,376; 0,620]; $p < 0,0001$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ beim PFS in der Studie nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer post-hoc eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich symptomatischer Progression (symptombezogene Erhebung der Progression + Analyse der Zeitspannen bis zur Verschlechterung und Tod) durchgeführt. Aufgrund methodischer Limitationen (keine Validität der Surrogate für einen patientenrelevanten Endpunkt) kann diese post-hoc-Auswertung nicht berücksichtigt werden. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Tumorbewertung

Der Endpunkt Tumorbewertung setzt sich zusammen aus progressionsfreiem Überleben (PFS) (siehe obenstehende Ausführungen), bester Ansprechrate (BOR), objektiver Ansprechrate (ORR) und Zeit bis zur Progression (TTP).

Bei dem Endpunkt Tumorbewertung handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente der Tumorbewertung in der Studie nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren, weshalb dieser Endpunkt allein nicht unmittelbar als patientenrelevant bewertet wird und keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zulässt. Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer post-hoc eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich symptomatischer Progression (symptombezogene Erhebung der Progression + Analyse der Zeitspannen bis zur Verschlechterung und Tod) durchgeführt. Aufgrund methodischer Limitationen (keine

Validität der Surrogate für einen patientenrelevanten Endpunkt) kann diese post-hoc-Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)

Für die Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik kam in der REGARD-Studie der Fragebogen EORTC-QLQ-C30 zum Einsatz.

Als klinische Relevanzschwelle (minimal important difference (MID)) wurde eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gewählt. Die eindeutige klinische Relevanz dieses Schwellenwertes in der Indikation Magenkrebs ist allerdings nicht abschließend beurteilbar. Dies kann jedoch dahinstehen, da, wie folgend dargelegt, aufgrund der geringeren Rücklaufquoten aus den Daten keine Ableitungen für das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden können.

Die absoluten Rücklaufquoten betragen bereits zum ersten Erhebungszeitpunkt nach der Baseline-Erhebung zu Zyklus 4 lediglich 47,9 % und 24,8 % in den beiden Studienarmen. Auf Grund der geringen Rücklaufquote und dem Unterschied zwischen den Studienarmen sind die Ergebnisse ab diesem Endpunkt als potenziell verzerrt anzusehen, so dass aus den Daten keine Ableitungen für das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden können.

Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (gemessen mittels ECOG-PS)

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands wurde als explorativer Endpunkt erfasst. Für die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (ECOG-PS ≥ 2) wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab festgestellt (5,1 vs. 2,4 Monate; HR: 0,586; 95 % KI [0,414; 0,829]; $p = 0,0024$).

Der ECOG-PS ist eine unspezifische Skala ohne definierte Fragen, die darüber hinaus vom behandelten Arzt und nicht vom Patienten selbst beurteilt wird. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ramucirumab können daher aus den mittels ECOG-PS erfassten Ergebnissen keine Ableitungen getroffen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Aufgrund geringer Rücklaufquoten der Fragebögen können die Daten nicht berücksichtigt werden (siehe obenstehende Ausführungen zur Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) unter Morbidität).

Die eindeutige klinische Relevanz des gewählten Schwellenwertes in der Indikation Magenkrebs (s. Ausführung zu Morbidität) ist allerdings nicht abschließend beurteilbar. Dies kann jedoch dahinstehen, da aufgrund der geringeren Rücklaufquoten aus den Daten keine Ableitungen für das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden können.

Nebenwirkungen

Um dem Ungleichgewicht bezüglich der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsgruppen (mediane Behandlungsdauer 8,0 Wochen unter Ramucirumab plus BSC vs. ca. 6,0 Wochen unter Placebo plus BSC) zu begegnen, wurden im Dossier neben den nicht-zeitadjustierten (absolute Häufigkeiten) auch zeitadjustierte (time-to-event) Analysen dargestellt.

Insgesamt berichteten 94,5 % der Patienten unter Ramucirumab + BSC und 87,8 % im Kontrollarm mindestens ein UE. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE war

vergleichbar zwischen den Gruppen (44,9 vs. 44,3 %). UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 traten unter Ramucirumab + BSC seltener auf (56,8 vs. 58,3 %). Ein höherer Anteil an Patienten unter Ramucirumab + BSC brach die Studie aufgrund eines UE ab (13,6 vs. 7,0 %).

Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE)

Bei der aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den Studienarmen durchgeführten Analysen der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines UE, SUE, UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 und den Therapieabbrüchen aufgrund eines UE keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die ergänzend durchgeführte zeitgewichtete Analyse der mean cumulative functions (MCF), die auch wiederholt auftretende Ereignisse erfasst, zeigte für SUE einen statistisch signifikanten Vorteil für Ramucirumab (HR: 0,644; 95 % KI [0,456; 0,910]). Hinsichtlich UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte diese Analyse keinen Unterschied.

Häufigste unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3

Die unter Ramucirumab am häufigsten aufgetretenen Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 waren Hypertonien (7,2 vs. 2,6 %), Anämie (6,4 vs. 7,8 %) und abdominaler Schmerz (5,1 vs. 2,6 %).

Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse (jeglicher Grad)

In Hinblick auf die im Studienbericht präspezifizierten UE von besonderem Interesse (jeglichen Grades) traten insbesondere Hypertonien (16,1 % unter Ramucirumab+BSC vs. 7,8 % unter Placebo+BSC) und Blutungen / Hämorrhagien (12,7 vs. 11,3 %) auf. Gemäß der durchgeführten Analysen der Zeit bis zum Auftreten eines UE traten diese nicht statistisch signifikant früher in der Interventionsgruppe auf.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen für Ramucirumab.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab in der Monotherapie 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.

In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung der weniger als moderat aber mehr als geringfügig ausgeprägten positiven Effekte in der Mortalität sowie den positiven Effekten bei den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab als gering einzustufen.

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

ca. 5 900 bis 7900 Patienten

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

Gesundheitsberichterstattung des Bundes sind 86,7 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert.⁵

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.

Für die Inzidenz von Magenkrebs wird nicht wie vom pharmazeutischen Unternehmer ein einzelner Wert, sondern eine Spanne von 15 000 bis 17 000 angenommen^{6,7}. Bei der Berechnung wird weiterhin davon ausgegangen, dass nur 90 bis 95 % der Magenkrebs-Patienten ein Adenokarzinom aufweisen⁸ und 80 bis 90 % der Neuerkrankungen in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden.^{9,10}

Der G-BA beschränkt sich hierbei auf die Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers zur Obergrenze der Patientenzahl, da die zur Herleitung der Untergrenze herangezogenen Ergebnisse einer Analyse der Daten von Versicherten einer Krankenkasse von Literaturdaten bzw. von den Daten zur Ermittlung der Obergrenze herangezogenen Werten abweichen. So wird bei Bestimmung der Untergrenze von einem Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie von 28 % ausgegangen. Der Anteil von 85 %, der zur Bestimmung der Obergrenze herangezogen wird, ist hingegen plausibler, da gemäß Literaturangaben 80 bis 90 %⁹ bzw. 80 bis 85%¹⁰ in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden und vermutlich eine (Erstlinien-)Chemotherapie erhalten.

Der pharmazeutische Unternehmer schätzt auf Grundlage durchgeführter Expertenbefragung den Anteil der Patienten die eine Zweitlinientherapie erhalten auf rund 63 %. Dieser Anteil wird zur Berechnung der Patientenzahl herangezogen, obgleich nicht abschließend beurteilt werden kann, ob diese Patienten alle zuvor mit Platin und Fluoropyrimidin behandelt wurden und sie damit für eine Behandlung mit Ramucirumab infrage kommen. Eine Aufteilung der Patientenzahl auf die Patientengruppen a) (Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel) und b) (Ramucirumab Monotherapie) erfolgt nicht, da hierzu keine verlässliche Datengrundlage vorliegt.

Die ermittelte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich. Insbesondere die auf einer Befragung von Experten beruhende Annahme zur Anzahl von Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, ist mit einer starken Unsicherheit behaftet. Zuverlässigere Daten sind aktuell jedoch nicht verfügbar.

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. GKV-Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige 2014. Verfügbar unter <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=249D>, letzter Zugriff 01.07.2014

⁶ Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). GEKID-Atlas: Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen in den Bundesländern. Datenstand Dezember 2013, verfügbar unter <http://www.gekid.de/>, letzter Zugriff 23. Juni 2015

⁷ Robert Koch-Institut (Hrsg.), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland e.V.(Hrsg.). Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut: Berlin, 2013, verfügbar unter <http://www.rki.de/>, letzter Zugriff 23. Juni 2015

⁸ American Cancer Society. Stomach Cancer. 05.11.2014, verfügbar unter: <http://www.cancer.org/>, letzter Zugriff 16. März 2015

⁹ Price TJ, Shapiro JD, Segelov E, Karapetis CS, Pavlakis N, Van CE et al. Management of advanced gastric cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 6: 199-208

¹⁰ Robert Koch-Institut (Hrsg.), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland e.V.(Hrsg.). Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut: Berlin, 2012, verfügbar unter <http://www.rki.de/>, letzter Zugriff 23. Juni 2015

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ramucirumab (Cyramza®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24.06.2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ramucirumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Magenkrebs erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen) erfolgen.

Bei Auftreten einer medizinisch signifikanten Hypertonie, die mit antihypertensiver Therapie nicht angemessen kontrolliert werden kann, einer im Zusammenhang mit der Infusion stehenden schweren Infusionsreaktion, eines nephrotischen Syndroms oder starker Proteinurie, schwerer arterieller thromboembolischer Ereignisse, gastrointestinaler Perforationen, schwerer Blutungen oder sich spontan entwickelnder Fisteln muss die Therapie mit Ramucirumab abgebrochen werden.

Die Ramucirumab-Therapie muss mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation vorübergehend unterbrochen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2015). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Ramucirumab wird die entsprechend der Fachinformation für Cyramza® (Stand: Dezember 2014) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt. Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körperoberfläche oder Körpergewicht dosiert werden, wird ein Standardpatient (gemäß Mikrozensus 2013) mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a und § 130 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 bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden 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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte

Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet. Die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Therapieregime kann unterschiedliche Häufigkeiten dieser Leistungen bedingen.

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 den Schreiben vom 11. Oktober 2013 (eingegangen am 15. Oktober 2013) und vom 1. September 2014 (eingegangen am 4. September 2014) zwei Beratungen nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Die Beratungsgespräche fanden am 11. Dezember 2013 und am 10. November 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. November 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 27. Januar 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Ramucirumab ist der 1. Februar 2015.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 4. Mai 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 26. Mai 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2015 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 7. Juli 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	26. November 2013 3. Dezember 2013 14. Oktober 2014 21. Oktober 2014	Beratung der Fragen aus den Beratungsanforderungen nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2013 28. Oktober 2014	Beratung und Konsentierung der Antworten zu den Beratungsanforderungen
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. Juni 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juni 2015 30. Juni 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juli 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken