

# 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 - Safinamid**

Vom 5. November 2015

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
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. 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 Safinamid ist der 15. Mai 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 15. Mai 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. August 2015 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 Safinamid 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 und des vom IQWiG erstellten Addendum (A15-41) 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 Safinamid 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 Safinamid (Xadago®) gemäß Zulassung vom 24.02.2015:

Xadago® ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Krankheitsstadium als Zusatztherapie bei Patienten mit Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosierung von L-Dopa, alleine oder in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten, stehen, ist:

die Zusatztherapie mit:

- einem Non-Ergot Dopaminagonisten
- oder
- einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer
- oder
- einem Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer

Es wird vorausgesetzt, dass Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer gegeben wird.

Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine Tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.

### 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.

---

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Generell zugelassen zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit sind Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen: Levodopa (in Kombination mit einem Dopadecarboxylase-Hemmer (Carbidopa oder Benserazid)), Dopaminagonisten (Ergot und Non-Ergot), Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer, Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer, Glutamatantagonisten, Anticholinergika sowie ein Cholinesterase-Hemmer.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt die Tiefe Hirnstimulation (THS) im fortgeschrittenen Stadium mit Dopa-sensitiven Fluktuationen in Betracht.
- zu 3. Es liegen Beschlüsse hinsichtlich der Festbetragsgruppenbildung einiger Arzneimittel im Anwendungsgebiet vor (Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); betrifft folgende Wirkstoffe: Levodopa, Pramipexol, Ropinirol, Amantadin). Für Metixenhydrochlorid ist Anlage I der AM-RL (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGBV (OTC-Übersicht)) zu beachten. Weitere Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln bzw. nicht-medikamentösen Behandlungen liegen nicht vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere Therapieoptionen, die alle als zweckmäßig erachtet werden („oder“-Verknüpfung). Da es sich bei der Parkinson-Erkrankung um eine progressive Erkrankung handelt, werden die unterschiedlichen Substanzen alleine oder in Kombination entsprechend ihres jeweiligen Zulassungsstatus und dem individuellen Bedarf des Patienten (z. B. hinsichtlich des Therapiebedarfs der Symptome oder der Verminderung von Nebenwirkungen) eingesetzt.

In der Wirkstoffklasse der Dopaminagonisten sind Non-Ergot Dopaminagonisten die Arzneimittel der ersten Wahl. Ergot-Dopaminagonisten werden aufgrund ihres Fibrose-Risikos nur im Ausnahmefall eingesetzt und kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht zwischen den beiden MAO-B-Inhibitoren hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit unterschieden. Für ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bzw. eine größere Wirksamkeit von Rasagilin gegenüber Selegilin gibt es zwar Hinweise, jedoch keine ausreichende Evidenz. Einen

Eingang in die relevanten Leitlinien im Anwendungsgebiet hat gleichfalls (noch) nicht stattgefunden.

Hinsichtlich der COMT-Inhibitoren Entacapon und Tolcapon ergibt sich aus der Zulassung ein vorrangiger Einsatz von Entacapon. Tolcapon kommt zum Einsatz bei Patienten, die auf andere COMT-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen und ist nicht als Zusatztherapie erster Wahl (zu Levodopa) zu betrachten.

Wirkstoffe der Gruppe der Anticholinergika werden insbesondere zur Linderung des Leitsymptoms Tremor der idiopathischen Parkinson-Krankheit eingesetzt. Aus den vorliegenden wenigen Daten aus der Evidenz zu den Anticholinergika kann nicht abgeleitet werden, dass diese im Anwendungsgebiet als für einen Großteil der betroffenen Patienten geeignete Wirkstoffe zur Behandlung von Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen darstellen. Anticholinergika kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Der Cholinesterase-Hemmer Rivastigmin wird nicht als zweckmäßige Therapie für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten eingestuft, da er zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom zugelassen ist.

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

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Safinamid wie folgt bewertet:

Für die Behandlung der idiopathischen Parkinson Krankheit im mittleren bis späten Krankheitsstadium als Zusatztherapie bei Patienten mit Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosierung von L-Dopa, alleine oder in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten, stehen, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer wählt den COMT-Hemmer Entacapon als eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen aus.

Da keine vergleichenden Studien von Safinamid gegenüber Entacapon (jeweils als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa und weiteren Parkinsonmedikamenten) vorliegen, werden zum Nachweis des Zusatznutzens vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Daten eines indirekten Vergleichs von Safinamid gegenüber Entacapon jeweils in der Zusatztherapie zu Levodopa mit Placebo als Brückenkompator vorgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer schließt für den indirekten Vergleich insgesamt 6 Studien ein: zwei Studien auf der Safinamid-Seite (016 und SETTLE) und vier Studien auf der Entacapon-Seite (CSG, NSG, PSG und UK-IESG). Bei der Überprüfung der Registerrecherche des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der Dossierbewertung<sup>2</sup> wurde festgestellt, dass auf der Entacapon-Seite zusätzlich zu den eingeschlossenen Studien die Studie BIA-91067-301 hätte eingeschlossen werden können, da anhand der Registereinträge angenommen wurde, dass die Studiendauer dieser Studie 52-Wochen betrug. Für die Studie BIA-91067-301 lag bis zum Zeitpunkt des Stellungnahmeverfahrens

---

<sup>2</sup> Siehe IQWiG Nutzenbewertung vom 13.08.2015, IQWiG-Bericht – Nr. 319, A15-41

ein Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov mit einem Ergebnisbericht mit Daten für einen Erhebungszeitraum von einem Jahr vor. Ein Einschluss dieser Studie in den Studienpool hätte einen Vergleich der (Langzeit-)Daten gegenüber Safinamid zum Zeitpunkt 48 Wochen ermöglicht. Zudem wären über den Einschluss dieser Studie vergleichende Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) verfügbar gewesen.

Der dem indirekten Vergleich zugrunde liegende Studienpool wurde damit in der Dossierbewertung vom 13. August 2015 als unvollständig beurteilt und folglich nicht bewertet. Der Sponsor der Studie BIA-91067-301 hat in seiner schriftlichen Stellungnahme eingeräumt, dass es sich bei der im Registereintrag angegebenen Studiendauer um eine fehlerhafte Angabe handelt und die Studiendauer und damit der Erhebungszeitpunkt der publizierten Daten 14 - 15 Wochen nach Studienbeginn ist. Der Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov wurde zum 17. September 2015 von Seiten des Sponsors korrigiert<sup>3</sup>. Somit sind die Ergebnisse dieser Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet, um Aussagen für die Bewertung von Arzneimitteln abzuleiten, da eine Studiendauer von 14 bis 15 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet als zu kurz angesehen wird. Deshalb werden die im Rahmen des Stellungsverfahrens nachgereichten Auswertungen und Neuberechnungen des indirekten Vergleichs unter Einbezug der als fehlend identifizierten Studie BIA-91067-301 nicht weiter berücksichtigt.

Der ursprünglich vorgelegte Studienpool ist somit als vollständig anzusehen und der indirekte Vergleich des Dossiers für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Alle vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien (Safinamid-Seite: 016 und SETTLE; Entacapon-Seite: CSG, NSG, PSG und UK-IESG) weisen eine Studiendauer von 24 Wochen auf. Auf der Safinamid-Seite identifiziert der pharmazeutische Unternehmer zu seiner Studie 016 außerdem die Extensionsstudie 018 (Gesamtdauer 016/018: 2 Jahre). Er schließt diese jedoch nicht in seinen indirekten Vergleich ein, da er keine Entacapon-Studien mit der gleichen Studiendauer identifiziert hat. Eine Bewertung der vorliegenden Evidenz zu Langzeitergebnissen von Safinamid zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Entacapon ist damit nicht möglich.

Auch wenn sich aus den Publikationen der Entacapon-Studien nur eingeschränkte Informationen hinsichtlich der Patientencharakteristika ableiten lassen, wird jedoch eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Entacapon- und Safinamid-Studien nicht infrage gestellt. Es waren in allen Studien Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit eingeschlossen, die unter einer stabilen Levodopa-Dosis Fluktuationen aufwiesen. Hinsichtlich der weiteren erlaubten bzw. verbotenen Vor- und Begleitmedikationen zeigte sich kein wesentlicher Unterschied, in allen Studien wurde die Intervention zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit Levodopa und gegebenenfalls weiteren Parkinson-Medikamenten verabreicht. Allerdings ist aufgrund der begrenzten Informationen der Studienpublikationen ein möglicher Einfluss der Begleitmedikation auf den Behandlungseffekt für die Entacapon-Studien nicht geklärt. In den Safinamid-Studien war auch Entacapon Bestandteil der Basismedikation (38 % bzw. 47 % der Patienten der Studie 016/018 bzw. SETTLE). Es zeigten sich jedoch keine Hinweise auf eine Effektmofifikation durch eine Begleitmedikation mit Entacapon. Daher wird Entacapon als Teil der Begleitmedikation in den Safinamid-Studien betrachtet.

Die Ähnlichkeit zwischen den Studien lässt sich allerdings nicht für alle betrachteten Kriterien vollständig beurteilen. Insbesondere bestehen Unterschiede hinsichtlich der Erkrankungsdauer der eingeschlossenen Patienten (Safinamid-Studien: 8,1 Jahre - 8,9

---

<sup>3</sup> ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01568073?term=BIA-91> (letzter Zugriff: 07.10.2015)

Jahre; Entacapon-Studien 10,8 - 11,0 Jahre) sowie hinsichtlich des Anteils an Männern/Frauen in der Studienpopulation. Zudem stellt der Zeitpunkt der Durchführung der Studien einen wesentlichen Unterschied zwischen den Studien dar. So wurden die Safinamid-Studien zwischen 2007 und 2012 durchgeführt, während die Publikationen zu den Entacapon-Studien aus den Jahren 1996 bis 2003 stammen. Es ist davon auszugehen, dass sich die Behandlungsmodalitäten der Parkinson-Krankheit in den letzten 5 bis 15 Jahren verändert haben, was zudem die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleiches auf den aktuellen Versorgungskontext und die Aussagesicherheit der Ergebnisse weiter einschränkt.

### **Safinamid-Studien (Studien 016 / SETTLE)**

Es handelt sich hierbei um randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien mit erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen, die bereits mit einer stabilen Levodopa-Dosis behandelt wurden. Die Dauer der täglichen „off“-Zeit sollte mindestens 1,5 Stunden betragen. Die Interventionen erfolgten jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Behandlung mit Levodopa in stabiler Dosis und eventuell vorhandenen weiteren Parkinson-Medikamenten.

In der Studie 016 wurden zwei fixe Safinamid-Dosierungen (50 mg und 100 mg) mit Placebo verglichen. Insgesamt wurden 669 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Behandlungsarme randomisiert. Das im Dossier angewendete Vorgehen, für die Meta-Analyse die beiden Dosis-Arme (50 mg und 100 mg) jeweils im Vergleich mit dem Placebo-Arm der Studie heranzuziehen, ist nicht adäquat, da die Daten des Placebo-Arms doppelt in die Auswertung eingingen und somit aufgrund der höheren Fallzahlen zu einer fälschlich erhöhten Präzision der Ergebnisse führten. Die im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Analysen basierend auf gemischten linearen Modellen, sind nicht geeignet, die dargestellten Ergebnisse für die Nutzenbewertung heranzuziehen, da Methodik und die Ergebnisse dieser Analysen aus den eingereichten Unterlagen nicht ausreichend nachvollziehbar und plausibel sind. Für die Nutzenbewertung wurden primär die ursprünglich im Dossier präsentierten Auswertungen herangezogen. Dabei wurde zur Überprüfung der Robustheit bei den signifikanten Ergebnissen des indirekten Vergleichs (die Endpunkte Übelkeit und Diarrhoe betreffend) Berechnungen des IQWiGs auf Basis der Rohdaten zu Grunde gelegt. Die Placebo-Gruppe der Studie 016 wurde auf die beiden Dosis-Arme der Studie aufgeteilt, d. h. die Behandlungseffekte für die Dosis-Arme 50 mg und 100 mg wurden jeweils basierend auf der halben Patienten- und Ereigniszahl der Placebo-Gruppe berechnet.

Die Studie SETTLE umfasste 2 Behandlungsarme, Safinamid und Placebo, in die insgesamt 549 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Im Safinamid-Arm betrug die Dosis zu Anfang 50 mg und sollte nach 2 Wochen auf die Erhaltungsdosis von 100 mg erhöht werden. Es bestand in beiden Studien die Möglichkeit, die Dosis in den 100 mg-Armen beim Auftreten von Nebenwirkungen zu reduzieren.

Beide Studien umfassten eine 4-wöchige Levodopa-Stabilisierungsphase, eine Behandlungsphase von 24 Wochen, eine optionale Ausschleichphase, in der die Safinamid-Dosis schrittweise reduziert wurde (von 50 mg auf Placebo und von 100 mg auf 50 mg) sowie einer Sicherheits-Nachbeobachtung von 4 Wochen. Die Patienten der Studie 016 konnten nach Ablauf der 24 Wochen die Behandlung für weitere 78 Wochen in der weiterhin verblindeten Extensionsstudie 018 fortsetzen. Es machten 81 % der Patienten von dieser Möglichkeit Gebrauch, wobei es hinsichtlich der weiteren Teilnahme keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Studienarmen gab.

## **Entacapon-Studien**

Bei den für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien CSG, NSG, PSG und UK-IESG handelt es sich um randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien, in die Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit unter einer stabilen Levodopa-Dosis eingeschlossen waren. In die Studien CSG und UK-IESG konnten sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen eingeschlossen werden. In beiden Studien waren motorische Fluktuationen durch eine „off“-Zeit von mindestens 4,5 Stunden in 3 Tagen und mindestens 0,5 Stunden pro 1 Tag definiert. In der Studie UK-IESG lagen separate Auswertungen für die relevante Teilpopulation Patienten mit Fluktuationen (57% der Gesamtpopulation) vor. In der Studie CSG lag der Anteil Patienten mit Fluktuationen bei > 80 %, sodass auch die Auswertungen für die Gesamtpopulation herangezogen wurden.

In die Studien NSG und PSG wurden 171 bzw. 205 Patienten eingeschlossen, in der Studie PSG erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme. In die Studie CSG wurden 301 Patienten eingeschlossen, von denen 260 Patienten motorische Fluktuationen aufwiesen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in den Entacapon- bzw. Placebo-Arm. Von den 300 in die Studie UK-IESG eingeschlossenen Patienten, die ebenfalls im Verhältnis 2:1 in den Entacapon- bzw. Placebo-Arm randomisiert wurden, hatten 172 Fluktuationen.

Die 4 Studien umfassten je 2 Behandlungsarme, in denen entweder Placebo oder Entacapon zusätzlich zu einer stabilen Dosis Levodopa (allein oder in Kombination mit anderen Parkinson-Medikamenten) verabreicht wurde. Die Einnahme von Placebo oder 200 mg Entacapon sollte zu jeder Dosis Levodopa erfolgen, die Patienten erhielten je nach Studie 2 bis 10 (CSG und UK-IESG) oder 4 bis 10 (NSG und PSG) Einheiten Levodopa pro Tag.

### Ergebnisse des indirekten Vergleiches:

#### **Mortalität**

In der Studie 016 traten unter Safinamid fünf Todesfälle und unter Placebo-Seite zwei Todesfälle auf. In der SETTLE-Studie traten unter Safinamid ein und unter Placebo zwei Todesfälle auf. Da aber in den Entacapon-Studien keine Todesfälle auftraten bzw. keine berichtet wurden, lässt sich aufgrund der fehlenden Angaben kein indirekter Vergleich berechnen.

Ein Zusatznutzen ist für Safinamid in der Kategorie Mortalität daher nicht belegt.

#### **Morbidität**

##### *„on“ - Zeit und „off“ - Zeit*

Eine „off“-Phase ist charakterisiert durch schlechte Beweglichkeit, Muskelsteifigkeit und/oder Tremor, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase wenig oder gar keine Parkinsonsymptome aufweist. In den Safinamid-Studien wurden die Veränderungen der „on“-Zeit basierend auf den Tagebuchaufzeichnungen unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Dyskinesien erhoben, also als „on“-Phasen ohne Dyskinesien oder mit nicht beeinträchtigenden Dyskinesien. Für die Entacapon-Studien lagen derartige Informationen nicht vor, weshalb in die Auswertung jegliche „on“-Phasen eingeflossen sind, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Aufgrund der fehlenden Informationen zu Dyskinesien für



die Entacapon-Studien ist unklar, inwieweit Veränderungen der „on“ - „off“- Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien einhergeht.

Der indirekte Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Entacapon- und Safinamid-Gruppen.

#### *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*

Zur Beurteilung des parkinsonspezifischen (Langzeit-)Krankheitsverlaufs steht die Unified Parkinson's Disease Rating Scale zur Verfügung. Dabei werden in der UPDRS Teil I Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, in der UPDRS Teil II Aktivitäten des täglichen Lebens, in der UPDRS Teil III Motorik und in der UPDRS Teil IV Komplikationen während der Behandlung beurteilt. Da die UPDRS Teil IV in den Entacapon-Studien nicht erhoben wurde, war ein indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon für diesen Endpunkt nicht durchführbar.

Für keine der Einzelskalen der Teile I - III der UPDRS zeigten sich im indirekten Vergleich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Gesamtscore der Teile I bis III wurden die Entacapon-Studien einzeln gegenüber den Safinamid-Studien untersucht, da sich auf der Entacapon-Seite Heterogenität zwischen den einzelnen Studien zeigte. Diese Auswertungen ergaben ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den standardisierten Mittelwertvergleichen zeigen sich jedoch relativ große Konfidenzintervalle und die Relevanzschwelle von 0,2 wird überschritten. Die Effektschätzer deuten zudem eher auf eine Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon hin, so dass insgesamt eine Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Da im indirekten Vergleich für keinen Endpunkt in der Kategorie Morbidität ein signifikanter Unterschied zwischen den Entacapon- und Safinamid-Gruppen gezeigt wurde, ist ein Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon damit für die Endpunktkategorie Morbidität nicht belegt.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen für einen indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor.

Ein Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon ist damit für die Endpunktkategorie Lebensqualität nicht belegt.

#### **Nebenwirkungen**

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Es liegen keine für einen indirekten Vergleich verwertbare Daten vor, aus denen sich Aussagen zu einem Zusatznutzen ableiten lassen.

##### *Abbruch wegen UE*

Im indirekten Vergleich zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *spezifische UE*

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte für die vorliegende Bewertung auf Basis der Häufigkeit sowie der Unterschiede zwischen den Interventions- und den Kontrollgruppen unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Für die Entacapon-Seite liegt keine vollständige Darstellung aller UE vor, deshalb wurden die Ergebnisse zu den spezifischen UE den Tabellen der häufigsten UE aus den Publikationen entnommen. Sofern Ergebnisse zu spezifischen UE in den Publikationen nicht berichtet werden, weil sie nicht zu den häufigsten UE gehören, führt dies zu einer potenziellen Verzerrung der Auswertungen. Daher wurden die Daten zu spezifischen UE nur dann als verwertbar betrachtet, wenn für mindestens 3 von 4 Studien auf der Entacapon-Seite Daten vorlagen.

### Übelkeit

Die im Dossier vorgelegten Berechnungen zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten von Safinamid. Jedoch werden durch die vom pharmazeutischen Unternehmer angewendete Berechnungsmethodik des indirekten Vergleichs die Patienten im Placebo-Arm doppelt berücksichtigt. Dies führt zu schmalere Konfidenzintervallen und somit zu einer Signifikanz der Ergebnisse. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurde die Placebo-Gruppe zwischen den beiden Armen der Studie 016 aufgeteilt. Diese Auswertung zeigt im indirekten Vergleich keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### Diarrhoe

Für den Endpunkt Diarrhoe zeigt sich in den Safinamid-Studien kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo, wohingegen in den Entacapon-Studien ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo zu Ungunsten von Entacapon vorliegt (Gruppenunterschied RR: 2,65 [1,43; 4,90];  $p=0,002$ ). Für den indirekten Vergleich ergibt sich gegenüber Entacapon ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Safinamid (0,29 [0,10; 0,85];  $p=0,024$ ), auch nach Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse. Informationen zum Schweregrad der Diarrhoen und deren Patientenrelevanz liegen nicht vor.

### Erbrechen

Für den Endpunkt Erbrechen liegen keine hinreichend verwertbaren Daten vor, da er nur in zwei von vier Entacapon-Studien berichtet wurde. Somit lassen sich keine validen Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich errechnen.

### Abdominalschmerz

Für den Endpunkt Abdominalschmerz wurden die Safinamid-Studien einzeln gegenüber den Entacapon-Studien untersucht, da sich auf der Safinamid-Seite Heterogenität zwischen den einzelnen Studien zeigte. Es zeigte sich weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, noch eine eindeutige Ergebnisrichtung.

### Obstipation

Für den Endpunkt Obstipation zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Dyskinesien

Dyskinesien gehören zu den zentralen Komplikationen im Verlauf der Parkinsontherapie. In den Safinamid-Studien wurden Dyskinesien mittels der Dyskinesia Rating Scale sowie der UPDRS Teil IV untersucht. Zum Zwecke des indirekten Vergleiches wurde jedoch aus den Safinamid-Studien 016 und SETTLE der Anteil der Patienten betrachtet, bei denen Dyskinesien – erfasst mittels des MedDRA PT<sup>4</sup> „Dyskinesien“ – aufgetreten sind. In den Entacapon-Studien wurde dieser Endpunkt nicht anhand von spezifischen Instrumenten erhoben, sondern es liegen für die einzelnen Studien Auswertungen vor, die auf unterschiedlichen Operationalisierungen basieren. So wurden in der Studie CSG neben Dyskinesien auch Hyperkinesien erfasst, in der Studie NSG wird hingegen die Verschlechterung und in der Studie UK-IESG die Zunahme von Dyskinesien berichtet. Für die Studie PSG ist die Operationalisierung in der Publikation nicht näher beschrieben. Die unterschiedlichen Operationalisierungen der Dyskinesien spiegeln sich auch in unterschiedlichen Anteilen an Patienten mit Dyskinesien in den verschiedenen Studien wieder.

Hinzu kommt, dass sich selbst zwischen den beiden Safinamid-Studien Heterogenität für den Endpunkt Dyskinesien zeigt.

Das Auftreten von Dyskinesien ist unter anderem von der eingesetzten Levodopa-Dosis und der gegebenen Anpassungsmöglichkeit während des Studienverlaufs abhängig. Dies war in den Studien jedoch in unterschiedlichem Umfang möglich. Dementsprechend lag die Levodopa-Dosis in allen Entacapon-Studien am Ende der Studie über dem Ausgangswert zu Studienbeginn. In den Safinamid-Studien war die Dosis hingegen entweder gesunken (Studie 016) oder nur geringfügig gestiegen (SETTLE).

Daher ist es nicht möglich, die vorliegenden Auswertungen zu Dyskinesien in den indirekten Vergleich einzuschließen und es liegen keine hinreichend interpretierbare Auswertungen für diesen für die Bewertung von Parkinsonmedikamenten wichtigen Endpunkt vor.

In der Gesamtschau traten in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen unter Safinamid statistisch signifikant weniger Diarrhoen auf als unter dem COMT-Hemmer Entacapon. Da zudem für die Entacapon-Seite keine umfassenden und vollständigen Informationen zu allen unerwünschten Ereignissen, insbesondere den für den MAO-B-Hemmer Safinamid spezifischen Ereignissen vorliegen, sind die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen potentiell verzerrt und nur eingeschränkt interpretierbar. Da durch die begrenzt zur Verfügung stehenden Informationen auf der Entacapon-Seite eine Auswahl der zur Nutzenbewertung herangezogenen Nebenwirkungen getroffen wurde, ist nicht beurteilbar, wie sich das Nebenwirkungsprofil von Safinamid gegenüber Entacapon bei den nicht berichteten Nebenwirkungen dargestellt hätte. Aufgrund dieser Unsicherheiten ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen beeinträchtigt und es lassen sich aus den vorliegenden Auswertungen keine validen Aussagen zum Zusatznutzen treffen, sodass weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Safinamid gegenüber Entacapon ableitbar ist.

## Fazit:

In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Dyskinesien, welcher zu den häufigsten Komplikationen der Parkinsontherapie zählt, keine

---

<sup>4</sup> MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities), berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, PT: Preferred Term „Dyskinesia“.

vergleichenden Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwieweit dadurch die Interpretierbarkeit anderer Endpunkte beeinträchtigt ist. Zudem liegen für die Morbiditätseindpunkte „on-“ und „off“- Zeiten, sowie den UPDRS keine positiven Effekte vor. Für die mittels UPDRS erhobenen Endpunkte lässt sich zudem die Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausschließen.

Unter Berücksichtigung der fehlenden Informationen zu einem relevanten Anteil anderer Nebenwirkungen lässt sich aus den positiven Ergebnissen von Safinamid bei den nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Diarrhoen) keine abschließende Aussage zu den Nebenwirkungen insgesamt treffen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. So lässt sich in Anbetracht der vorliegenden Daten bzw. der partiell eingeschränkten Aussagekraft vorliegender Daten und der fehlenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten insgesamt kein Zusatznutzen für Safinamid feststellen.

In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Unsicherheiten des indirekten Vergleichs ist daher für Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Entacapon) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Nutzenbewertung angegebenen Spanne von 45 200 bis 61 100 GKV-Versicherten in der Zielpopulation zugrunde. Die Spanne basiert auf Angaben des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA). Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Spanne an Patientenzahlen (74 000 bis 100 000) ist von einer Überschätzung der Zielpopulation auszugehen.

## 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 Xadago® (Wirkstoff: Safinamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002396/WC500184967.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002396/WC500184967.pdf)

Im Allgemeinen kann Xadago zusammen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden, sofern besonderes Augenmerk auf die serotonergen Symptome gelegt wird. Insbesondere sollte die gleichzeitige Anwendung von Xadago und Fluoxetin oder Fluvoxamin vermieden werden oder diese Arzneimittel sollten, sofern eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist,

in niedriger Dosis angewendet werden. Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit Xadago in Betracht gezogen werden.

Zwischen dem Absetzen von Xadago und dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin müssen mindestens 7 Tage liegen.

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2015).

Die Therapie nach Wahl des Arztes ist patientenindividuell unterschiedlich. Es erfolgte eine detaillierte Darstellung der einzelnen Arzneimittel, die für die Zusatzbehandlung zu Levodopa (in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer (Benserazid oder Carbidopa)) zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Stadium zur Verfügung stehen. Da in Abhängigkeit von der Vor- und Basistherapie eine Vielzahl an Kombinations- und Dosierungsmöglichkeiten im Rahmen der individuellen Zusatztherapie nach Wahl des Arztes bestehen, wurde die Darstellung der Therapiekosten auf die Angabe des zusätzlich zur bestehenden Basistherapie gegebenen Arzneimittels (in Kombination mit Levodopa) begrenzt.

#### Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Da die Behandlung der Parkinson-Erkrankung eine patientenindividuelle Dosierung erfordert, weichen die angegebenen Spannen ggf. von den Informationen der jeweiligen Fachinformation ab, da bei der Darstellung des Verbrauchs auf eine in der Versorgung etablierten Standarddosierung abgestellt wurde. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der Therapie der Parkinson-Krankheit um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Gemäß den Angaben in der Fachinformation sollte die Behandlung mit Safinamid mit einer Dosis von 50 mg täglich begonnen werden. Diese Tagesdosis kann je nach den individuellen klinischen Erfordernissen auf 100 mg/Tag erhöht werden.

#### Kosten der Arzneimittel:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Anschließend wurden 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 1,77 € und ein 10 %iger Abschlag vom

Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Als die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung der Parkinson-Krankheit hinausgehen, wurden 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 hat mit Schreiben vom 18. Juli 2014 eingegangen am 21. Juli 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. September 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 1. Oktober 2014 statt.

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Safinamid ist der 15. Mai 2015.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerFO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Mai 2015 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA [fristgerecht] eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Mai 2015 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 Safinamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. September 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 22. September 2015 statt.

Aufgrund der im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumente wurde das IQWiG mit Schreiben vom 22. September 2015 mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. Oktober 2015 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Oktober 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. November 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. September 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. September 2015 13. Oktober 2015 20. Oktober 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. November 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken