

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 - Secukinumab**

Vom 27. 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 Secukinumab ist der 1. Juni 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 29. 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 1. September 2015 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 Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums (A-15-20) 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 Secukinumab 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 Secukinumab (Cosentyx®) gemäß Fachinformation:

Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für

a) Patientenpopulation A:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, ist:

eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:

- Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB²-UVB)

b) Patientenpopulation B:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

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

² Schmalband-UVB (311 nm)

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- a) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester sowie Methotrexat zugelassen.
- b) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, sind grundsätzlich die TNF-*alpha*-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, der Interleukin-Antagonist Ustekinumab sowie der PDE-Antagonist Apremilast zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie geeignet sind, phototherapeutische sowie photochemotherapeutische Verfahren wie z.B. NB-UV-B-Bestrahlungen, die Balneophototherapie (Photosoletherapie oder Bade-PUVA) sowie die PUVA-Therapie in Betracht.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Beschluss zur Balneophototherapie vom 13. März 2008

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 06. August 2015

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

a) Patientenpopulation A

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bisher mit einer solchen jedoch noch nicht behandelt wurden, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat sowie für Verfahren der Photo- und Photochemotherapie vor. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische und

photochemotherapeutische Verfahren in Form der Balneophototherapie, orale PUVA- bzw. NB-UVB-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen für die Patientengruppe ohne bisherige konventionelle systemische Therapie dar. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht. Acitretin zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat sowie die Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) als zweckmäßige Vergleichstherapien zur Ausgestaltung einer patientenindividuellen optimierten Standardtherapie bestimmt.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass Methotrexat und Ciclosporin nur zur Behandlung von Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen sind, und somit nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind. Die Auswahl der Therapie hat nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Komorbiditäten der Patienten, des Schweregrades der Erkrankung und Nebenwirkungen der Arzneimittel zu erfolgen.

b) Patientenpopulation B

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz, für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Daher wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Der Phosphodiesterase-Hemmer Apremilast steht erst seit kurzem als Therapieoption zur Verfügung, daher wird dieser als weniger „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Demzufolge umfasst vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz die zweckmäßige Vergleichstherapie für die hier zu betrachtende Patientengruppe die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab sowie Ustekinumab.

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 Secukinumab wie folgt bewertet:

a) Patientenpopulation A:

Ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie [Balneophototherapie, orale PUVA, NB²-UVB]) ist nicht belegt.

Begründung:

Aufgrund nicht vorhandener direkt vergleichender Studien für die Patientenpopulation A wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat mit dem Brückenkomparator Placebo durchgeführt.

Bei den fünf auf der Secukinumab-Seite des indirekten Vergleichs vorgelegten Studien (CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE) betrug die Studiendauer für den randomisierten Vergleich jedoch jeweils nur 12 Wochen. Auf der Methotrexat-Seite betrug die Studiendauer bei der vorgelegten Studie (CHAMPION) für den randomisierten Vergleich 16 Wochen.

Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der EMA Guideline für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis.³ Demnach erfüllen die eingeschlossenen Studien mit einer Studiendauer von 12-16 Wochen nicht die notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

Darüber hinaus ist unklar, ob im indirekten Vergleich, insbesondere in der Studie auf der Methotrexat-Seite (CHAMPION) aufgrund ihres direkten Vergleiches von Methotrexat gegenüber Placebo, die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuell optimierten Therapie unter Berücksichtigung von Methotrexat als auch Fumarsäureestern, Ciclosporin und Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB²-UVB) adäquat umgesetzt wurde. Methotrexat kann zwar für einen Teil der Patienten die optimal gewählte Therapieoption sein, aber es ist nicht sichergestellt ob auch andere Therapieauswahlmöglichkeiten in Frage gekommen wären.

Zusammenfassend lassen sich aus dem vorgelegten indirekten Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, ableiten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die für die Vergleichstherapie ausgewählten Studien eine zu kurze Studiendauer aufweisen.

Der Zusatznutzen von Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/ oder Phototherapie geeignet sind, ist damit nicht belegt.

b) Patientenpopulation B:

Teilpopulation B1

Patienten, die bereits mit Biologika vorbehandelt sind⁴:

Es liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) vor.

Teilpopulation B2

Patienten, die nicht mit Biologika vorbehandelt sind⁵:

³ EMA scientific guideline on clinical investigation of Medicinal products indicated for the Treatment of Psoriasis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (letzter Zugriff 09.11.2015)

⁴ Zur besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf „ Teilpopulation B1“ verwiesen.

Es liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) vor.

Begründung:

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der Bewertung liegen die Ergebnisse aus der vorgelegten Studie CAIN457A2317 (CLEAR) zugrunde. Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie die weltweit in 134 Studienzentren durchgeführt wurde. Es wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten erkrankt waren und durch vorhergehende Behandlungen mit topischen Therapien, Phototherapien oder systemischen Therapien nur unzureichend therapiert wurden. Demnach wurden auch Patienten eingeschlossen, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten und Patienten, die schon eine systemische Therapie erhalten hatten. Alle für die Nutzenbewertung vorgelegten Auswertungen beziehen sich jedoch ausschließlich auf die hier relevante Studien-Teilpopulation, bei der mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte. In der Studie wurden 676 Patienten eingeschlossen (Secukinumab [n=337]; Ustekinumab [n=339]) und im Verhältnis 1:1 zu Secukinumab oder Ustekinumab randomisiert, die relevante Teilpopulation repräsentieren 313 Patienten (Secukinumab [n=164]; Ustekinumab [n=149]). Die erste Behandlungsphase dauerte 16 Wochen. In der zweiten Behandlungsphase bis zur Woche 52 wurde das Behandlungsregime der Erhaltungstherapie fortgesetzt.

Zum Zeitpunkt der Dossierbewertung lagen ausschließlich Auswertungen aus einer Zwischenauswertung zu Woche 24 der auf 52 Wochen angelegten Studie vor, so dass die Nutzenbewertung (A-15-20, Version 1.0, Stand 28.08.2015) ausschließlich die Studiendaten zu Woche 24 berücksichtigen konnte. Da nicht alle Endpunkte zu Woche 24 erhoben wurden, lagen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI-Responder), sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), nur Auswertungen zu Woche 16 vor. Diese im Dossier vorgelegten Daten waren nicht verwertbar, da sie die geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht aufwiesen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer für alle relevanten Endpunkte Auswertungen zu Woche 52 vor, so dass der finalen Bewertung die 52 Wochen Daten zugrunde liegen. Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle relevanten Endpunkte als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagewahrscheinlichkeit für die Patientenpopulation B als Hinweis eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens für Patientenpopulation B

Mortalität

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Morbidität

⁵ Zur besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf „Teilpopulation B2“ verwiesen.

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Plaque-Psoriasis Symptomen (Schmerz, Juckreiz, Schuppung und Gesundheitszustand), Remission (PASI 100) sowie Response (PASI 75 bzw. PASI 90) dargestellt.

Die Bewertung der Symptomatik Schmerz, Juckreiz und Schuppung basiert auf Daten, welche durch den Patienten anhand eines elektronischen Psoriasis-Tagebuch erfasst wurden. Der Patient bewertet dazu seine Psoriasis-bedingten Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden auf jeweils einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (so starke Beeinträchtigung wie man sich vorstellen kann). Höhere Werte beschreiben daher einen schlechteren Zustand als geringere Werte.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Remission, gemessen anhand des PASI 100, wurden zwei Operationalisierungen vorgelegt. Zum einen der Anteil der Patienten die zum Zeitpunkt Woche 52 eine Remission (gemessen anhand des PASI 100) zeigten zum anderen für den kumulativen Anteil der Patienten die im Studienverlauf den PASI 100 erreicht haben.

Der PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis Anzeichen) und 72 liegen.

Symptomatik

Es lagen keine Responderanalysen vor, sodass in der Darstellung der Effekte auf standardisierte Mittelwertdifferenzen (MD) zurückgegriffen wurde.

Symptomatik (Schmerz)

In der Gesamtbetrachtung der Patientenpopulation B ergab sich für den patientenrelevanten Endpunkt Schmerz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Jedoch zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika (p-Wert = 0,008). Für die Subgruppe der Patienten mit vorheriger Biologika-Therapie liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab vor (Behandlungsgruppen-Unterschied: MD -1,77 [95%-KI -2,91; -0,63]; p-Wert 0,002), während sich für die Population ohne vorherige Therapie mit Biologika kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab (MD -0,07 [95%-KI -0,57; 0,43]; p-Wert 0,788).

Symptomatik (Juckreiz)

In der Gesamtbetrachtung der Patientenpopulation B ergab sich für den patientenrelevanten Endpunkt Juckreiz ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, da das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (MD) nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von - 0,2 lag.

Es zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika (p-Wert = 0,004), somit ergibt sich für Patienten mit vorheriger Biologika-Therapie

ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab (Behandlungsgruppen-Unterschied: MD -2,35 [95%-KI -3,62;-1,08] p-Wert < 0,001), während sich für die Population ohne vorherige Therapie mit Biologika kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab (MD -0,30 [95%-KI -0,86; 0,26]; p-Wert 0,296).

Symptomatik (Schuppung)

In der Gesamtbetrachtung der Patientenpopulation B ergab sich für den patientenrelevanten Endpunkt Schuppung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, da das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (MD) nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von - 0,2 lag.

Es zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit Biologika (p-Wert = 0,045). Patienten mit einer vorherigen Biologika Therapie zeigen eine signifikante Verbesserung des Endpunkt Schuppung im Secukinumab-Arm gegenüber dem Ustekinumab-Arm. Somit ergibt sich für Patienten mit vorheriger Biologika-Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab (Behandlungsgruppen-Unterschied: MD -1,88 [95%-KI -3,04;-0,71]; p-Wert 0,002). Für die die Population ohne vorherige Therapie mit Biologika zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MD -0,57 [95%-KI -1,09; -0,06]; p-Wert 0,296). Das 95 %-KI für Hedges' g lag jedoch nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Fazit Symptomatik

In der Zusammenschau zeigt sich für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung jeweils konstant eine Effektmodifikation für das Kriterium Vorbehandlung mit Biologika.

Für Patienten mit vorheriger Therapie mit einem Biologikum (Teilpopulation B1) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das 95%-Konfidenzintervall lag jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle, so dass von klinisch relevanten Effekten auf diese patientenrelevante Endpunkte auszugehen ist. Angesichts der Tatsache, dass für die Nutzenbewertung keine Responderanalysen zur Verfügung stehen, ist für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung von einem Zusatznutzen auszugehen.

Für die nicht mit einem Biologikum vorbehandelten Patienten (Teilpopulation B2) zeigt sich dagegen für die Endpunkte Juckreiz und Schmerz kein statistisch signifikanter Unterschied, sodass sich kein Zusatznutzen für diese Teilpopulation herleiten lässt. Für den Endpunkt Schuppung liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, jedoch lässt sich die klinische Relevanz dieses Unterschiedes nicht abschätzen, da das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt. Folglich lässt sich auch für das Symptom „Schuppung“ kein Zusatznutzen für die Patienten ohne Biologika-Vorbehandlung ableiten.

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.

Remission (PASI 100)

Für den Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 einen PASI 100 hatten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „kumulativer Anteil der Patienten, die den PASI 100 während des Studienverlaufes erreicht haben“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab (basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer) (PASI 100: HR: 1,52 [95%-KI 1,14; 2,02]; p-Wert 0,005). Der Anteil der Patienten mit einer Remission zum Zeitpunkt Woche 52 ist geringer als der entsprechende Kaplan-Meier-Schätzer, der den kumulativen Anteil der Patienten, die bis zur Woche 52 mindestens eine Remission als Ereignis hatten, abbildet. Folglich ist davon auszugehen, dass die Remission nicht bei allen Patienten dauerhaft anhaltend ist. Dieser Endpunkt ist somit nicht direkt für eine Quantifizierung der Remission zum Zeitpunkt Woche 52 heranzuziehen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab einen positiven Effekt auf die Remission hat, jedoch sind die Ergebnisse mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Daraus lässt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Ustekinumab ableiten.

Response (PASI 75 bzw. PASI 90)

Für beide Response Schwellenwerte, PASI 75 bzw. PASI 90, zeigte sich sowohl hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Response (PASI 75: RR 1,23 [95%-KI 1,08;1,41]; p-Wert 0,001; PASI 90: RR 1,28 [95%-KI 1,06;1,54]; p-Wert 0,008) als auch hinsichtlich des kumulativen Anteils der Patienten, die den PASI 75 bzw. PASI 90 während des Studienverlaufes erreicht haben (PASI 75: HR 1,39 [95%-KI 1,11;1,76]; p-Wert 0,005; PASI 90: HR 1,46 [95%-KI 1,14;1,86]; p-Wert 0,002) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab.

In der Gesamtschau liegt ein positiver Effekt von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab vor. Die Ergebnisse zeigen ferner die gleiche Effektrichtung, so dass sich ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab ableiten lässt.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit für den Gesundheitszustand nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Responder

Beim DLQI handelt es sich um einen Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung, der

Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat vier Antwortkategorien von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark). Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung zu Woche 16 der Studie waren aufgrund der zu kurzen Studiendauer nicht verwertbar. Daher wurde der Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 52 bewertet, diese zeigten ein statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Secukinumab (n=100 [61,7%] vs. n=73 [49,3%]) gegenüber Ustekinumab (RR 1,25 [95%-KI 1,02; 1,53;] p-Wert 0,029). Daraus ergibt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und parasitäre Erkrankungen⁶

Für keinen der patientenrelevanten Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52. Daraus ergibt sich weder ein größerer noch geringerer Schaden für Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Fazit zu Patientenpopulation B

Für die Patienten der Patientenpopulation B (bestehend aus Teilpopulation B1 mit Biologika-Vorbehandlung und Teilpopulation B2 ohne Biologika-Vorbehandlung) findet sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein signifikanter Vorteil zugunsten des Secukinumab-Arms, der in einem geringen Zusatznutzen resultiert. Die Auswertungen des Endpunktes DLQI-Responder zeigten für die gesamte Patientenpopulation B unabhängig von der Biologika-Vorbehandlung eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität unter Secukinumab gegenüber Ustekinumab. Dieser Lebensqualitätsvorteil wird insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere und des chronischen rezidivierenden Verlaufs der Erkrankung „Plaque-Psoriasis“ positiv bewertet.

Aus den signifikanten Vorteilen bei den Morbiditätsendpunkten Remission (PASI 100) und Response (PASI 75, bzw. PASI 90), welche die Symptome Rötung, Dicke der Plaques und Schuppung abbilden, ergibt sich ebenfalls ein geringer Zusatznutzen durch die Behandlung mit Secukinumab. Die Response gemessen mit Hilfe des PASI 75 sowie PASI 90 zeigt eine deutliche Verbesserung zugunsten des Secukinumab-Arms. Auch bei dem kumulativen Anteil der Patienten, die im Studienverlauf das Ereignis PASI 75 oder 90 beziehungsweise eine Remission (PASI 100) erreicht hatten, zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Secukinumab.

Für die Symptomendpunkte Schmerz, Juckreiz und Schuppung liegt eine konstante Effektmodifikation für das Kriterium Vorbehandlung mit Biologika vor, so dass ausschließlich für Teilpopulation B1 (Patienten mit Biologika-Vorbehandlung) hinsichtlich der Verbesserung der Symptome Juckreiz, Schmerzen und Schuppung ein signifikanter sowie auch relevanter Vorteil zugunsten von Secukinumab vorliegt, welcher in einem nicht quantifizierbarer Zusatznutzen resultiert.

⁶ SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassend zeigt die Bewertung der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte ausschließlich positive Effekte, unterstützend dazu ergeben sich keine Nachteile von Secukinumab aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Secukinumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen für Teilpopulation B1 (mit Biologika-Vorbehandlung) als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

Für Teilpopulation B2 (ohne Biologika-Vorbehandlung) lässt sich aufgrund der positiven Effekte beim Morbiditätsendpunkt PASI und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Für Patienten der Teilpopulation B2 werden die Effekte von Secukinumab deshalb in der Gesamtschau als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

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

Bei den Angaben zu den Patientenzahlen der Patientenpopulation A werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Bei den Angaben zu den Patientenzahlen der Patientenpopulation B werden Daten gemäß des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015 zu Grunde gelegt.

Da keine Patientenzahlen hinsichtlich der erfolgten Vorbehandlung mit und ohne Biologika vorliegen, wird das Verhältnis der Patientenzahlen aus der Studie CAIN457A2317 zugrunde gelegt. In dieser Studie erhielten etwa 16,8 % der Patienten eine Vorbehandlung mit biologischen Antirheumatika. Dementsprechend werden die Patientenzahlen für die Teilpopulationen mit bzw. ohne Biologika-Vorbehandlung angepasst.

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 Cosentyx® (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Oktober 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.

2.4 Therapiekosten

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

Kosten der Arzneimittel:

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht- Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

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

Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg⁷, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt. Ciclosporin wird Körpergewicht abhängig dosiert, eine Tagesdosis von 2,5-5 mg/kg wird laut Fachinformation empfohlen. Daher ergeben sich eine Tagesdosis von 190,8 - 381,5 mg bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg. Daher wird für den Verbrauch und die Kosten eine Tagesdosis von 200 – 375 mg angesetzt welche mittels Wirkstärken von 25, 50 und 100 mg erreicht werden.

Die empfohlene Dosis von Ustekinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis beträgt 45 mg alle vier Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ abgestellt wird.

Fumarsäureester können patientenindividuell je nach Therapieansprechen dosiert werden demnach können 1-6 Tabletten am Tag verteilt als 1-3 malige Gabe eingenommen werden. Bei dem Verbrauch und den Jahrestherapiekosten wird jeweils eine Spanne angegeben. Methotrexat wird einmal wöchentlich verabreicht, je nach Therapieansprechen kann nach einer initialen Testdosis von 2,5-5 mg eine Dosis von 7,5- 30 mg pro Woche verabreicht werden. Diesem Aspekt ist Rechnung getragen in dem in Verbrauch und Jahrestherapiekosten eine Spanne angegeben wird.

⁷ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 8.12.2014]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

Kosten der nicht-medikamentösen Behandlungen:

Die Balneo-PUVA wird gemäß Fachinformation über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen 3-4-mal die Woche angewendet. Bei der Behandlungsdauer ergibt sich somit eine Spanne von 3 Bädern wöchentlich über 4 Wochen bis zu 4 Bäder die Woche über einen Zeitraum von 6 Wochen ergibt. Die Bäder können als Teilbäder oder Vollbäder durchgeführt werden.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach – und Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Secukinumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁸. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Januar 2015, sowie am 26. Mai 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Mai 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 29. Mai 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen

⁸ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf (letzter Zugriff 26.10.2015)

gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Secukinumab ist der 1. Juni 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juni 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 Secukinumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Oktober 2015 statt.

Mit Schreiben vom 9. Oktober 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. 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 24. November 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015 26. Mai 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	29. September 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Oktober 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Oktober 2015 3. November 2015 17. November 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	27. November 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	-------------------	---

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken