

# 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 - Mepolizumab

Vom 21. Juli 2016

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1    Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1    Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mepolizumab (Nucala®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2    Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3    Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2    Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	15
2.3    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4    Therapiekosten .....	15
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>21</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>21</b>

## 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 Mepolizumab ist der 1. Februar 2016. 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. Januar 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2016 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 Mepolizumab 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, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Mepolizumab 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

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation

„Nucala<sup>®</sup> ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten.“

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma ist:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Corticosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Corticosteroidtherapie.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

---

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

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird regelhaft nach den Kriterien gemäß § 6, Abs. 3, 5. Kapitel Verfahrensordnung G-BA bestimmt.

Zu 1. Für die Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Salbutamol, Bambuterol und Clenbuterol
- Inhalative Anticholinergika: Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid
- Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason
- Orale Corticosteroide: Prednisolon und Prednison
- Kombinationspräparate: Beclometason / Formoterol, Budesonid / Formoterol, Salmeterol / Fluticason, Formoterol / Fluticason, Vilanterol / Fluticason, Ipratropiumbromid / Fenoterol, Clenbuterol / Ambroxol
- Weitere: Theophyllin und Omalizumab

Zu 2. Für die Behandlung des schweren Asthmas kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor:

- Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 30. März 2014)
- Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 23. Februar 2011).

Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma (entsprechend Stufe 4 und 5 der GINA-Leitlinie<sup>2</sup>) sind verschiedene Wirkstoffgruppen zugelassen.

In Stufe 4 wird eine Kombination von mittel- bis hochdosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirkenden Beta-2-Mimetika (LABA) empfohlen.

Als weitere Option der Therapieeskalation wird in der GINA-Leitlinie in der Stufe 5 die zusätzliche Gabe von oralen Corticosteroiden (OCS) empfohlen, wobei diese aufgrund des Nebenwirkungsprofils in der niedrigst-wirksamen Dosis und möglichst als zeitlich begrenzte Medikation empfohlen wird. Patienten sollen über potentielle Nebenwirkungen informiert werden und zum Risiko einer Corticosteroid-induzierten Osteoporose überwacht werden.

Des Weiteren wird in Leitlinien bei schwerem Asthma das langwirkende inhalative Anticholinergikum (LAMA) Tiotropium empfohlen. Die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu ICS und LABA konnte die Lungenfunktion verbessern und verlängerte die Zeit bis zur ersten Exazerbation.

---

<sup>2</sup> Global Initiative for Asthma (GINA): "Global strategy for asthma management and prevention", Update 2016.

Ipratropiumbromid ist nur bei leichtem bis mittelschwerem Asthma zugelassen und kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht.

Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden und kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht.

Eine weitere Eskalationsmöglichkeit stellt Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS dar. Omalizumab darf jedoch nur bei Patienten angewendet werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. Es sind dabei sowohl die Angaben der Fachinformation als auch der Therapiehinweis zu Omalizumab zu beachten<sup>3</sup>.

Theophyllin ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht Mittel der ersten Wahl in der Asthmatherapie und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mepolizumab wie folgt bewertet:

- a) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

#### Begründung:

##### **Direkter Vergleich**

Für die Nutzenbewertung von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zieht der pharmazeutische Unternehmer die zwei randomisierten kontrollierten Studien MENSA und SIRIUS heran.

##### ***MENSA-Studie***

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden MENSA-Studie wurden Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma in den Interventionsarmen mit Mepolizumab bzw. im Vergleichsarm mit Placebo (jeweils zusätzlich zu einer Therapie mit ICS und LABA) behandelt. Die 3-armige Studie untersuchte dabei die Gabe von Mepolizumab (75 mg i.v. bzw. 100 mg s.c.) gegenüber Placebo jeweils alle 4 Wochen. Die Behandlungsdauer betrug 32 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten ab 12 Jahren mit schwerem refraktärem

---

<sup>3</sup> Fachinformation Xolair® und Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 23. Februar 2011).

eosinophilem Asthma gemäß den Stufen 4 und 5 der GINA-Leitlinie, die seit mindestens 12 Monaten eine regelmäßige Behandlung mit hochdosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation erhielten und darüber hinaus im Jahr vor der Studie mindestens 2 Exazerbationen hatten und aus diesem Grund mit OCS behandelt wurden. Die Patienten erhielten während der gesamten Studiendauer neben der Studienmedikation ihre bereits bestehende Erhaltungstherapie (mit oder ohne dauerhafte OCS-Therapie<sup>4</sup>). Als Notfallmedikation stand den Patienten Salbutamol zur Verfügung. Darüber hinausgehende Asthma-Medikation wie Theophyllin oder Leukotrienrezeptorantagonisten oder Tiotropium war nur erlaubt, wenn diese regelmäßig seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eingenommen wurde. Omalizumab war in der MENSA-Studie weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Tiotropium war zum Zeitpunkt der Studiedurchführung noch nicht für die Indikation „Asthma“ zugelassen und stand als mögliche Therapieeskalation nicht zur Verfügung.

Da die Zulassung von Mepolizumab nur erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma umfasst, jedoch in der MENSA-Studie Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen wurden bzw. auch erwachsene Patienten, welche keine Kombinationstherapie aus ICS und LABA erhielten, stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur die relevante Teilpopulation dar (etwa 94 % der Studienpopulation, „ITT-ZVT-Population“). Des Weiteren wird für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nur die von der Zulassung umfasste Dosierung von 100 mg Mepolizumab betrachtet.

In der MENSA-Studie wurden Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma gemäß den Stufen 4 und 5 der GINA-Leitlinie untersucht. Die Patienten mussten laut Einschlusskriterien der Studie hochdosierte ICS (mindestens 880 µg Fluticason pro Tag oder äquivalent) erhalten. Es ist jedoch weder den Angaben im Dossier noch dem Studienbericht zu entnehmen, welche konkreten ICS-Dosen die Patienten zum Studieneinschluss bzw. während der Studie bekamen und inwieweit es den Patienten möglich war, die Dosis der ICS bei Verschlechterung des Zustandes entsprechend anzupassen. Laut Fachinformation ist es möglich, die Dosen der ICS z. B. bis auf 2000 µg Fluticason am Tag zu erhöhen, jedoch wird darauf hingewiesen, dass Tagesdosen oberhalb von 1000 µg nicht regelhaft längerfristig eingesetzt werden sollten<sup>5</sup>. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass entsprechende hohe ICS-Dosen ausschließlich kurzfristig zur Behandlung der Patienten bei Verschlechterung von Asthma-Symptomen bzw. bei Auftreten von Exazerbationen angewendet werden. Auch wenn Unsicherheiten bestehen, ob in der Studie die Möglichkeit einer kurzfristigen Erhöhung der ICS-Dosis bei Bedarf für Patienten bestand, wird angenommen, dass für die Mehrheit der Patienten tatsächlich die bestehende ICS-Therapie ausgeschöpft war.

Die Gabe von OCS erfolgt laut Leitlinien bei Verschlechterung der Asthma-Symptome bzw. bei Auftreten einer Exazerbation. Zur Behandlung einer akuten Exazerbation wird jedoch nur eine Gabe der OCS über wenige Tage empfohlen. Eine darüber hinaus dauernde OCS-Gabe mit niedrigerer Dosierung über mehrere Wochen bis Monate kann jedoch als eine weitere Add-on-Medikation für Patienten in der Therapiestufe 5 gemäß GINA-Leitlinie angezeigt sein. Ziel der Therapie ist es dabei, aufgrund der Nebenwirkungen der OCS, diese so gering wie nötig ( $\leq 7,5$  mg Prednison oder äquivalent) zu dosieren und die Therapie sobald wie möglich ausschleichend abzusetzen. In der Studie MENSA erhielten jedoch nur etwa ein Viertel der Patienten bereits zu Studienbeginn eine OCS-Therapie (27 % im

---

<sup>4</sup> Etwa ein Viertel der Patienten erhielten bereits vor Studienbeginn eine dauerhafte OCS-Therapie.

<sup>5</sup> Gemäß Fachinformation Flutide® 125 µg/ Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol, Stand Januar 2016.

Mepolizumab-Arm (100 mg s.c.) und 24 % im Kontrollarm). Der Großteil der Patienten wurde dementsprechend nicht außerhalb von Exazerbationen mit OCS therapiert. Von diesen Patienten mussten jedoch 27 % im Mepolizumab-Arm bzw. 49 % im Kontrollarm aufgrund einer akuten Exazerbation bzw. einer Verschlechterung der Symptomatik mit OCS behandelt werden. Die mittlere Dauer der OCS-Gabe im Rahmen einer Exazerbation betrug in der Studie rund 10 Tage (Median 7 bis 8 Tage). Eine darüber hinaus gehende Therapie mit OCS war in der Studie nicht vorgesehen, gehört aber zu den Therapieoptionen insbesondere für Patienten mit schwerem therapierefraktärem Asthma. Es besteht somit eine Unsicherheit, ob die Patienten, die vor Studienbeginn nicht mit OCS behandelt wurden, aber laut Anwendungsgebiet ein schweres refraktäres eosinophiles Asthma vorwiesen, eine Gabe von niedrig-dosierten OCS gemäß GINA als adäquate Behandlung im Kontrollarm bereits zu Studienbeginn hätten erhalten müssen.

Dies spiegelt sich in der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Klinisch signifikante Exazerbationen“ zum Effektmodifikator OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn wider, in der sich unter Mepolizumab nur bei Patienten ohne OCS-Erhaltungstherapie (Subgruppe „keine OCS-Therapie vor Studienbeginn“) eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationsraten im Vergleich zum Kontrollarm zeigte, während sich in der Subgruppe „mit OCS-Therapie vor Studienbeginn“ kein statistisch signifikanter Unterschied von Mepolizumab gegenüber dem Kontrollarm zeigte (jährliche Exazerbationsrate in der Subgruppe „keine OCS-Therapie vor Studienbeginn“ 0,56 im Mepolizumab-Arm und 1,69 im Kontrollarm (RR 0,33 [95 %-KI 0,22; 0,50],  $p < 0,001$ ) sowie in der Subgruppe „mit OCS-Therapie vor Studienbeginn“ 1,72 im Mepolizumab-Arm und 2,10 im Kontrollarm (RR 0,82 [95 %-KI 0,51; 1,31],  $p = 0,404$ ). Da nur bei Patienten ohne OCS-Therapie zu Studienbeginn eine statistisch signifikante Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate gezeigt werden konnte, lässt darauf schließen, dass diese Patienten – also ein Großteil der Patienten in der MENSA-Studie – zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf nicht erschöpfend mit allen therapeutischen Optionen versorgt waren. Da der Unternehmer jedoch für diese *a priori* geplante Subgruppenanalyse (OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn bzw. keine OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn) bis auf den Endpunkt „Klinisch signifikante Exazerbationen“ keine Daten vorlegt, ist unsicher, ob die vom Unternehmer ausgewählt berichteten Ergebnisse dieser Subgruppe<sup>6</sup> auch auf die anderen Endpunkte übertragbar sind. Zusammengefasst kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass die Patienten eine patientenindividuelle Therapieeskalation ihres schweren unkontrollierten Asthmas erhielten.

Als weitere Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde Omalizumab für Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma bestimmt, jedoch stand Omalizumab in der Studie MENSA nicht als Therapieoption bzw. -eskalationsmöglichkeit zur Verfügung. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass etwa 13 % der Patienten in der Historie bereits mit Omalizumab behandelt wurden, jedoch 75 % dieser Patienten die Therapie wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen hat.

Allein aufgrund der Tatsache, dass ein Großteil der Patienten bei Studienbeginn kein Omalizumab erhalten hat, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass in der Studie MENSA Omalizumab-geeignete Patienten (beispielsweise Omalizumab-naive Patienten)

---

<sup>6</sup> Laut Studienbericht waren für die Studie MENSA mehrere Subgruppen *a priori* definiert, wurden jedoch im Dossier weder für die „ITT-Population“, noch für die relevante „ITT-ZVT-Population“ dargestellt. Laut dem pharmazeutischen Unternehmer wurden die *a priori* geplanten Subgruppenanalysen nachträglich für alle patientenrelevante Endpunkte der ITT-ZVT-Population berechnet, wurden jedoch nur teilweise im Dossier dargestellt.

eingeschlossen wurden, die in der Studie mit Omalizumab hätten behandelt werden können. Auch wenn die Überlappung von Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma und solchen mit eosinophilem Asthma als eher gering eingeschätzt werden kann, wäre es angezeigt gewesen, Omalizumab unter Berücksichtigung des Therapiehinweises<sup>3</sup> als Eskalationsoption für Omalizumab-geeignete Patienten in der Studie zur Verfügung zu stellen.

Weiterhin wurde Tiotropium im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Therapieoption benannt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie MENSA (10/2012 bis 01/2014) war Tiotropium jedoch noch nicht zugelassen<sup>7</sup>. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Therapie mit Tiotropium jedoch erlaubt war, wurden in die MENSA-Studie Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil 16 - 17 %). Der Mehrheit der Patienten stand jedoch eine Therapieeskalation mit Tiotropium nicht zur Verfügung. Dies trägt zu weiteren Unsicherheiten hinsichtlich einer adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei und erlaubt keine Übertragung der Studienergebnisse auf die jetzige Versorgungssituation.

Vor dem Hintergrund der Unsicherheiten bzgl. der Ausschöpfung der patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten der Asthmatherapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann die MENSA-Studie nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V herangezogen werden. Die Patienten wiesen bereits zu Studienbeginn ein schweres unkontrolliertes Asthma auf, sodass eine über die in der Studie vorgesehenen und erlaubten Therapiemöglichkeiten hinausgehende Therapieeskalation mit OCS, Tiotropium und ggf. auch mit Omalizumab notwendig gewesen wäre, um einerseits die Symptome der Patienten zu behandeln und andererseits einen geeigneten Vergleich für die Nutzenbewertung vorzulegen. Insgesamt ist damit unklar, ob die Patienten im Kontrollarm eine adäquate Therapie – auch im Hinblick auf den aktuellen deutschen Versorgungsalltag, der auch Tiotropium als zusätzliche Option einschließt – erhielten.

In der Gesamtschau der beschriebenen Unsicherheiten kann die Studie MENSA für eine Bewertung des Zusatznutzens weder für die Patientenpopulation a) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, noch für Patientenpopulation b) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, herangezogen werden. Da für die Patientenpopulation a) nur die MENSA-Studie vorgelegt wurde und diese jedoch aus den beschriebenen Gründen nicht für eine Bewertung herangezogen werden kann, ist somit ein Zusatznutzen für diese Patientenpopulation nicht belegt.

### **SIRIUS-Studie**

Die multizentrische, randomisierte und doppelblinde Studie SIRIUS untersuchte Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, welche entweder 100 mg s.c. Mepolizumab oder Placebo s.c. (jeweils zusätzlich zu einer Therapie mit ICS, LABA sowie OCS<sup>8</sup>) während einer 24-wöchigen Behandlungsdauer erhielten. Es wurden Patienten im Alter ab 12 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die bei Studieneinschluss bereits eine

---

<sup>7</sup> Die Zulassung für Tiotropium für die Indikation „Asthma“ wurde im September 2014 erteilt.

<sup>8</sup> Die Patienten mussten in den letzten 6 Monaten eine regelmäßige und stabile OCS-Medikation aufweisen (5 bis 35 mg Prednison täglich oder äquivalent).



regelmäßige Behandlung mit OCS zusätzlich zu hochdosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation entsprechend der Stufe 5 der GINA-Leitlinie eingeschlossen. Wie in der MENSA-Studie stand den Patienten in der SIRIUS-Studie als Notfallmedikation Salbutamol zur Verfügung und darüber hinausgehende Asthma-Medikation (Theophyllin, Leukotrienrezeptorantagonisten, Tiotropium) war nur erlaubt, wenn diese regelmäßig seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eingenommen wurde. Omalizumab war in der SIRIUS-Studie weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Tiotropium war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht für die Indikation „Asthma“ zugelassen und stand als mögliche Therapieeskalation nicht zur Verfügung.

Vor Beginn der Randomisierung wurde die OCS-Therapie der eingeschlossenen Patienten in einer 3- bis 8-wöchigen „Run-in-Phase“ nach einem im Protokoll geplanten Schema<sup>9</sup> stufenweise auf die niedrigste, noch effektive Dosierung reduziert. Danach erfolgte die Randomisierung der Patienten, die am Ende der „Run-in-Phase“ mindestens 2 Wochen eine stabile OCS-Dosierung erhielten und die weiteren Randomisierungskriterien bezüglich der Asthma-Symptomatik erfüllten. Da die SIRIUS-Studie die mögliche OCS-Dosisreduktion durch die Gabe von Mepolizumab im Vergleich zu Placebo untersuchen sollte, erfolgte während der Studie eine weitere 16-wöchige Optimierung der OCS-Dosierung. Diese erfolgte ebenfalls nach einem vorgegebenen Titrationsschema und wurde stufenweise (monatlich) bis zur Verschlechterung der Asthma-Symptomatik bzw. dem Auftreten einer Exazerbation durchgeführt. Nach Gabe der letzten Studienmedikation erfolgte über einen Zeitraum von 4 Wochen keine weitere Dosisanpassung.

Wie auch bei der MENSA-Studie, wurden in die SIRIUS-Studie Patienten im Alter  $\geq 12$  und  $<18$  Jahren sowie ein erwachsener Patient, der keine Kombinationstherapie aus ICS und LABA erhielt, eingeschlossen. Da diese Patienten nicht vom Anwendungsgebiet von Mepolizumab umfasst sind, werden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nur Daten für die relevante Teilpopulation dargestellt (etwa 97 % der Studienpopulation, „ITT-ZVT-Population“).

Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, wurden in der Studie SIRIUS nicht untersucht. Die Studie SIRIUS lässt daher nur eine Bewertung zum Zusatznutzen von Mepolizumab für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, zu.

### Ausmaß des Zusatznutzens

#### **Mortalität**

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich in der SIRIUS-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, da insgesamt kein Todesfall im Interventionsarm unter Mepolizumab sowie nur ein Todesfall im Kontrollarm zu verzeichnen ist. Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist damit nicht belegt.

---

<sup>9</sup> Falls nach einer OCS-Dosisreduktion eine Verschlechterung der Symptome (Anstieg des Wertes des Asthmakontroll-Fragebogens ACQ-5 um  $\geq 0,5$ ) bzw. eine Exazerbation eintrat, wurde die OCS-Dosis auf das vorherige Dosisniveau zurückgestuft.

## Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Studie anhand von „Klinisch signifikante Exazerbationen“, „OCS-Reduktionen auf  $\leq 5$  mg/Tag“, „OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“, „Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfallmedikation“ und anhand des „Asthma-Symptomscores“ erhoben.

Im Rahmen der Reduktion der OCS-Dosis konnte in der SIRIUS-Studie die Jahresrate der Exazerbationen in beiden Studienarmen reduziert werden. Dabei verminderte sich die Exazerbationsrate nach der 24-wöchigen Behandlungszeit im Mepolizumab-Arm von 3,3<sup>10</sup> auf 1,41 und im Kontrollarm von 2,8<sup>10</sup> auf 2,14. Die Gesamtraten der Exazerbationen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo (RR 0,60 [95%-KI: 0,44; 0,84];  $p=0,002$ ).

Die Auswertung der Endpunkte „Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfallmedikation“ und „Asthma-Symptomscore“ zeigte kein statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Da das Ziel der SIRIUS-Studie eine Dosisreduktion der oralen Corticosteroide war und die Asthma-Symptomatik für die Steuerung der OCS-Dosisreduktion herangezogen wurde, können die Ergebnisse zu den Endpunkten „Klinisch signifikante Exazerbationen“, „Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfallmedikation“ und „Asthma-Symptomscore“ nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Für den Endpunkt „OCS-Reduktionen auf  $\leq 5$  mg/Tag“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo (RR 1,71 [95%-KI: 1,13; 2,58];  $p=0,008$ ), wohingegen der Endpunkt „OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufwies. Die Reduktion der Dosierung der oralen Glukocorticoide in der Therapie des schweren, refraktären Asthmas ist ein anerkanntes Therapieziel. Der Einsatz von oralen Glukocorticoiden, insbesondere in höheren Dosierungen über längere Zeiträume, kann zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen führen. Nach Auffassung des G-BA wird die Reduktion der Dosierung der Glukocorticoide unter die sogenannte Cushingschwelle beim schweren refraktären eosinophilen Asthma als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukocorticoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen. Der Endpunkt „OCS-Reduktion auf  $\leq 5$  mg/Tag“ wird daher als valider Surrogatendpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Auch wenn der Endpunkt „Klinisch signifikante Exazerbationen“ nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, stützt dessen Ergebnis den Endpunkt „OCS-Reduktion auf  $\leq 5$  mg/Tag“, da es im Mepolizumab-Arm trotz OCS-Reduktion nicht zu einem vermehrten Auftreten von Exazerbationen gekommen ist.

Basierend auf der unsicheren Bewertung des Vorteils von Mepolizumab in der Kategorie „Morbidität“, bezogen auf die gering ausgeprägte OCS-Dosisreduktion, ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz für den Verzicht auf OCS, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

---

<sup>10</sup> Entspricht der gemittelten Anzahl der Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten der ITT-ZVT Population vor dem Screening. Die Angaben sind aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entnommen (Modul 4, Seite 145).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) - Responder

In der SIRIUS-Studie zeigte sich für den Endpunkt SGRQ-Responder kein statistisch signifikanter Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo. Folglich ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zum Placebo. Ein Zusatznutzen für die Lebensqualität ist damit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

In der vorliegenden Bewertung werden nur die Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) eingeschlossen, da für die unerwünschten Ereignisse (UE) und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keine verwertbaren Daten vorliegen.

Abbruch wegen UE

In der SIRIUS-Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen bei der Vermeidung von Nebenwirkungen ist daher nicht belegt.

## Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das Ziel der Studie SIRIUS war die Möglichkeit einer OCS-Dosisreduktion, welche sowohl vor Behandlungsbeginn der Studie in einer „Run-in-Phase“ als auch während der Behandlungsphase mit Mepolizumab bzw. Placebo in einer „Optimierungsphase“ vorgenommen wurde. Eine Rückkehr zu einer höheren OCS-Dosis war laut Angaben im Dossier bei Verschlechterung der Asthma-Symptomatik oder bei Auftreten einer Exazerbation möglich. Da für die Entscheidung einer OCS-Dosisreduktion die Asthma-Symptomatik bzw. Exazerbationen herangezogen wurden, können schlussendlich die Ergebnisse der Endpunkte „Asthma-Symptomscore“ und „Klinisch signifikante Exazerbationen“ nicht für eine Aussage bzgl. des Therapieeffektes herangezogen werden. Da der Endpunkt „Klinisch signifikante Exazerbationen“ unter anderem auch über die OCS-Gabe definiert wurde<sup>11</sup>, bestehen weitere Unsicherheiten, ob z. B. eine Verschlechterung der Asthma-Symptomatik und als Folge eine Anpassung der OCS-Gabe automatisch einer Exazerbation gleichzusetzen ist. Aus diesem Grund bestehen Unsicherheiten bzgl. der Operationalisierungen der Endpunkte „OCS-Reduktion/Responder“ und „Klinisch signifikante Exazerbationen“, sodass der Therapieeffekt von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sicher interpretierbar ist.

Zudem wurde als weitere Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter anderem die Gabe von Omalizumab genannt, jedoch stand Omalizumab nicht als Therapieeskalation in der Studie SIRIUS zur Verfügung. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass etwa ein Drittel der Patienten in der Historie bereits mit Omalizumab behandelt wurden, jedoch 82 % dieser Patienten die Therapie wegen fehlender

---

<sup>11</sup> Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas (Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts und/oder erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation und/oder vermehrtes nächtliches Aufwachen wegen Asthmasymptomen, für die Notfallmedikation benötigt wird und/oder Verschlechterung der Asthma-Symptomatik), welche eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden (oral oder parenteral, mindestens Verdopplung der Dosis der OCS-Erhaltungstherapie für mindestens 3 Tage und maximal 7 Tage [Verlängerung der Exazerbationsbehandlung bei Andauern der Exazerbation möglich]), und/oder einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte.

Wirksamkeit abgebrochen hat. Aufgrund der Tatsache, dass etwa zwei Drittel der Patienten vor Studienbeginn kein Omalizumab erhalten hat, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass in der Studie SIRIUS für Omalizumab geeignete Patienten (beispielsweise Omalizumab-naive Patienten) eingeschlossen wurden, die in der Studie mit Omalizumab hätten behandelt werden können.

Eine weitere Unsicherheit betrifft die Umsetzung der als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Eskalationsmöglichkeit mit Tiotropium. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie SIRIUS (10/2012 – 12/2013) war Tiotropium noch nicht zugelassen<sup>7</sup>. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Asthma-Therapie jedoch erlaubt war, wurden in die SIRIUS-Studie Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil 18 – 19 %). Dem Großteil der Patienten stand jedoch eine Therapieeskalation mit Tiotropium nicht zur Verfügung.

Das zentrale Ziel der Asthma-Therapie ist einerseits die optimale Behandlung der Patienten zur Reduktion der Asthma-bezogenen Symptome und andererseits die Medikation so gering wie nötig zu dosieren, um dem Patienten nicht unnötig mit Nebenwirkungen zu belasten. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten im Kontrollarm der Studie SIRIUS eher eine Reduktion ihrer Asthmatherapie erhalten haben, kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass eine adäquate Umsetzung der „patientenindividuellen Therapieeskalation“ im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten kann die SIRIUS-Studie für eine Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden (entsprechend GINA-Report 2016 Stufe 5) herangezogen werden. Insgesamt bestehen jedoch hinsichtlich der Aussagekraft der SIRIUS-Studie Unsicherheiten, insbesondere im Hinblick auf eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt wird daher die Aussagewahrscheinlichkeit als Anhaltspunkt eingestuft.

#### Fazit:

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studie SIRIUS für die Patientengruppe b) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (entsprechend GINA-Report 2016 Stufe 5) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Mepolizumab für diese Teilpopulation 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.

Dabei wird dem Endpunkt „OCS-Reduktionen auf  $\leq 5$  mg/Tag“ Rechnung getragen, welcher eine statistisch signifikante Verbesserung durch Mepolizumab im Vergleich zum Kontrollarm

zeigt. Dabei zeigte der Endpunkt „OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

### **Indirekter Vergleich**

Für die Nutzenbewertung von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich vor und untersucht dabei die Gabe von Mepolizumab gegenüber Omalizumab. Omalizumab kommt im Rahmen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie u. a. bei Patienten mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas infrage. Für den indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer drei Studien heran, die Mepolizumab (MENSA-Studie) bzw. Omalizumab (Studien INNOVATE und Chanex 2010) gegenüber Placebo (jeweils zusätzlich zu der bestehenden Asthma-Behandlung) untersuchen. Als Brückenkomparator diente dabei Placebo. Des Weiteren zieht der pharmazeutische Unternehmer für Sensitivitätsanalysen die Studie EXTRA heran.

Um die Patientenpopulationen der Studien vergleichen zu können, zieht der pharmazeutische Unternehmer nur die Patienten der MENSA-Studie für den indirekten Vergleich heran, die sowohl die Voraussetzungen des Anwendungsgebietes für Mepolizumab als auch des Anwendungsgebietes und des Therapiehinweises für Omalizumab erfüllen. Vor dem Hintergrund, dass jedoch Omalizumab nur für Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma bzw. der IgE-vermittelten Pathogenese des Asthmas zugelassen ist, wurden dementsprechend in den Studien INNOVATE, Chanex 2010 und auch EXTRA Patienten „mit schwerem persistierendem allergischem Asthma bzw. der IgE-vermittelten Asthma-Pathogenese“ eingeschlossen, und nicht Patienten, die dem Anwendungsgebiet des „schweren refraktären eosinophilen Asthmas“ von Mepolizumab entsprechen. Aus den Daten der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien INNOVATE, Chanex 2010 und EXTRA kann kein Rückschluss gezogen werden, ob oder zu welchem Teil die Patienten dem Anwendungsgebiet des eosinophilen Asthmas entsprechen. Der Anteil der Patienten, die gleichzeitig von den Anwendungsgebieten von Mepolizumab und Omalizumab umfasst sind, kann aufgrund der Studie IDEAL<sup>12</sup> auf etwa ein Drittel geschätzt werden. Dieser Anteil wäre jedoch zu klein, um adäquate Rückschlüsse zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber Omalizumab ziehen zu können.

Des Weiteren unterscheiden sich die Patientenpopulationen der Studien MENSA und INNOVATE dahingehend, dass die Patienten unterschiedlich oft an einer Exazerbation im Vorjahr des Screenings litten, was auf unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung hindeutet.

---

<sup>12</sup> Eine detailliertere Beschreibung der Ergebnisse der IDEAL-Studie bzgl. der Patienten, die von den Anwendungsgebieten von Mepolizumab und Omalizumab umfasst sind, sind der IQWiG Nutzenbewertung zu Mepolizumab auf Seite 15 zu entnehmen.

Darüber hinaus wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer als die bei der Studie Chaney 2010 vorliegenden 16 Wochen empfohlen.

Aus den beschriebenen Gründen kann der vorgelegte indirekte Vergleich unter Berücksichtigung der Studien MENSA, Chaney 2010, INNOVATE und EXTRA nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber Omalizumab herangezogen werden.

#### Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Mepolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden, die zuvor vom G-BA gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO bestimmt wird. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten legte der pharmazeutische Unternehmer unter anderem die zwei Studien MENSA und SIRIUS vor. Um Patienten mit einem schweren refraktären eosinophilen Asthma zu behandeln stellt insbesondere Tiotropium eine bedeutende therapeutische Option dar. Für Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma steht Omalizumab zur Verfügung. Eine weitere wichtige Eskalationsmöglichkeit für einen Großteil der Patienten ist die Behandlung mit niedrig-dosierten OCS über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten. Die Übertragbarkeit der vorgelegten Evidenz (MENSA- und SIRIUS-Studie) auf die Versorgungsrealität ist mit großen Unsicherheiten behaftet, da die genannten Therapieoptionen in den Studien nicht oder nicht ausreichend zur Verfügung standen. Da zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung Tiotropium nicht zugelassen war, stand es auch für eine Therapieeskalation nicht zur Verfügung. Dies entspricht jedoch nicht der jetzigen Versorgungsrealität. Vor dem Hintergrund, dass der G-BA unter anderem Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet bestimmt hat und Tiotropium im Gegensatz zu Omalizumab auch für einen Großteil der Patienten bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma eine mögliche Therapieoption ist, erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Mepolizumab zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem Unternehmer eine neue Studie in einem neuen Dossier vorzulegen, in der insbesondere das zu bewertende Arzneimittel Mepolizumab mit Tiotropium bei der Patientenpopulation a) „Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, für welche zum jetzigen Zeitpunkt keine geeignete Evidenz vorgelegt wurde, verglichen wird. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von 3 Jahren als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Mepolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Mepolizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein erneutes Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Mepolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

## 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 pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die Prävalenzschätzung der von „Asthma bronchiale“ betroffenen Personen in Deutschland erfolgte anhand von Studiendaten einer telefonischen Selbstauskunft und stellt im Vergleich zu Daten mit validierter Diagnose eine mögliche Überschätzung dar. Den Anteil der Patienten mit „schwerem Asthma“ ermittelte der pharmazeutische Unternehmer anhand etablierter Schätzungen. Die genannte Spanne von 16.000 bis 100.000 Patienten berücksichtigt diese Unsicherheiten und bildet die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte ab.

## 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 Nucala® (Wirkstoff: Mepolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003860/WC500198037.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf)

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Juli 2016).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder ggf. kürzer ist.

Laut Fachinformation wird Mepolizumab alle 4 Wochen subkutan injiziert (100 mg).

Bei der Herleitung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bei den inhalativen Corticosteroiden, langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika sowie ICS + LABA Fixkombinationen beispielhaft der jeweilig kostengünstigste Vertreter dargestellt.

Die Gabe von Prednison bzw. Prednisolon erfolgt entsprechend der GINA-Leitlinie<sup>2</sup> bei Stufe 5 in Form einer möglichst niedrigen Dosierung ( $\leq 7,5$  mg/Tag Prednison oder äquivalent), wobei für die Herleitung der Kosten auf die Angaben in der Fachinformation zurückgegriffen wurde, die eine niedrige Erhaltungsdosis von 5 - 15 mg täglich empfiehlt. Da keine einheitliche oder empfohlene Therapiedauer besteht, wird bei Angaben zur Behandlungsdauer oder zur Anzahl der Behandlungen nur allgemein darauf verwiesen, dass diese patientenindividuell unterschiedlich ausfallen.

Die Gabe von Omalizumab erfolgt gemäß Fachinformation als subkutane Injektion alle 2 oder alle 4 Wochen in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg).

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mepolizumab	1 Injektion alle 4 Wochen	13	1	13
<b>ICS + LABA</b>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mittel- bis hochdosiert)</i>				
Budesonid	1 Inhalation 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</b>				
Formoterol	1-2 Kapseln 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>ICS+LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosiert)</b>				
Fluticason/ Vilanterol	1 Inhalation 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Orale Corticosteroide (OCS)</b>				
Prednison	1 - 3 Tabletten <sup>13</sup> 1x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

<sup>13</sup> Entsprechend einer Wirkstärke von 5 mg und einer niedrigen Erhaltungsdosis (laut Fachinformation) von 5 – 15 mg täglich.



Prednisolon	1 - 3 Tabletten <sup>13</sup> 1x täglich	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2 Hübe 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mittel- bis hochdosiert)</i>				
Budesonid	1 Inhalation 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	1-2 Kapseln 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	1 Inhalation 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	1 - 3 Tabletten <sup>13</sup> 1x täglich	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich
Prednisolon	1 - 3 Tabletten <sup>13</sup> 1x täglich	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2 Hübe 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>				
Omalizumab <sup>14</sup>	1 Injektion alle 2 oder 4 Wochen	13 - 26	1	13 - 26

<sup>14</sup> Entsprechend der Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(ImmunglobulinE-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

## Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages-)Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Der Verbrauch von Budesonid ist als Spanne dargestellt und schließt die Behandlung von mittelschwerem und schwerem Asthma ein. Für mittelschweres Asthma wird eine mittlere Erhaltungsdosis von 400 bzw. 500 µg pro Tag, bei schwerem Asthma von 800 bzw. 1000 µg täglich empfohlen. Die ggf. mögliche Maximaldosis von Budesonid von 1600 bzw. 2000 µg (als kurzzeitige Gabe) fließt nicht in die Kosten ein.

Der Verbrauch von Fluticason / Vilanterol ist als Spanne für eine mittlere Erhaltungsdosis von 92 / 22 µg (mittelschweres Asthma) bzw. 184 / 22 µg (schweres Asthma) pro Tag dargestellt.

Da die Omalizumab-Gabe in Abhängigkeit des IgE-Basiswertes und des Körpergewichts erfolgt, ergibt sich eine Spanne von 75 mg aller 4 Wochen bis 600 mg aller 2 Wochen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung <sup>15</sup> (Einzeldosen <sup>16</sup> )	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab	100 mg	3	100 mg	13
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mittel- bis hochdosiert)</i>				
Budesonid	200 µg	600	400 µg - 800 µg	730 - 1460
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	12 µg	180	24 µg – 48 µg	730 - 1460
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	92 / 22 µg	90	92/ 22 µg	365
	184 / 22 µg	90	184/ 22 µg	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	5 mg	100	5 – 15 mg	Patienten- individuell unterschiedlich
Prednisolon	5 mg	100	5 – 15 mg	Patienten- individuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2,5 µg	180	5 µg	730

<sup>15</sup> Jeweils größte Packung bzw. kostengünstigste Stückelung.

<sup>16</sup> Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator), Hübe (Druckgasinhalator), Fertigspritzen bzw. Injektionslösungen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung <sup>15</sup> (Einzeldosen <sup>16</sup> )	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mittel- bis hochdosiert)</i>				
Budesonid	200 µg	600	400 µg - 800 µg	730 - 1460
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	12 µg	180	24 µg – 48 µg	730 - 1460
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (mittel- bis hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	92 / 22 µg	90	92/ 22 µg	365
	184 / 22 µg	90	184/ 22 µg	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	5 mg	100	5 – 15 mg	Patienten- individuell unterschiedlich
Prednisolon	5 mg	100	5 – 15 mg	Patienten- individuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2,5 µg	180	5 µg	730
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>				
Omalizumab <sup>14</sup>	75 mg	1	75 mg	13
	150 mg	4	600 mg	104

### Kosten:

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. Für die Beta-2-Sympathomimetika, inhalative Corticosteroide, ICS + LABA Fixkombinationen und oralen Corticosteroide wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Mepolizumab	5756,74 € (3 St.) 1957,12 € (1 St.)	5429,47 € [1,77 <sup>17</sup> €, 325,50 <sup>18</sup> €] 1846,85 € [1,77 <sup>17</sup> €, 108,50 <sup>18</sup> €]
<i>ICS + LABA</i>		
<i>Inhalative Corticosteroide<sup>19</sup> (ICS, mittel- bis hochdosiert)</i>		
Budesonid	67,66 €	61,41 € [1,77 <sup>17</sup> €, 4,48 <sup>18</sup> €]
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>19</sup> (LABA)</i>		
Formoterol	83,67 €	76,15 € [1,77 <sup>17</sup> €, 5,75 <sup>18</sup> €]
<i>ICS+LABA Fixkombinationen<sup>20</sup> (mittel- bis hochdosiert)</i>		
Fluticason/ Vilanterol (92/ 22 mg)	108,94 €	99,42 € [1,77 <sup>17</sup> €, 7,75 <sup>18</sup> €]
Fluticason/ Vilanterol (184/ 22 µg)	142,13 €	129,99 € [1,77 <sup>17</sup> €, 10,37 <sup>18</sup> €]
<i>Orale Corticosteroide<sup>21</sup> (OCS)</i>		
Prednison	16,41 €	14,21 € [1,77 <sup>17</sup> €, 0,43 <sup>18</sup> €]
Prednisolon	15,10 €	13,00 € [1,77 <sup>17</sup> €, 0,33 <sup>18</sup> €]
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>		
Tiotropium	176,30 €	165,38 € [1,77 <sup>17</sup> €, 9,15 <sup>18</sup> €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>ICS + LABA</i>		
<i>Inhalative Corticosteroide<sup>19</sup> (ICS, mittel- bis hochdosiert)</i>		
Budesonid	67,66 €	61,41 € [1,77 <sup>17</sup> €, 4,48 <sup>18</sup> €]
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>19</sup> (LABA)</i>		
Formoterol	83,67 €	76,15 € [1,77 <sup>17</sup> €, 5,75 <sup>18</sup> €]
<i>ICS+LABA Fixkombinationen<sup>20</sup> (mittel- bis hochdosiert)</i>		
Fluticason/ Vilanterol (92/ 22 mg)	108,94 €	99,42 € [1,77 <sup>17</sup> €, 7,75 <sup>18</sup> €]

<sup>17</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>18</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>19</sup> Festbetrag Stufe II.

<sup>20</sup> Festbetrag Stufe III.

<sup>21</sup> Festbetrag Stufe I.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Fluticason/ Vilanterol (184/ 22 µg)	142,13 €	129,99 € [1,77 <sup>17</sup> €; 10,37 <sup>18</sup> €]
<i>Orale Corticosteroide<sup>21</sup> (OCS)</i>		
Prednison	16,41 €	14,21 € [1,77 <sup>17</sup> €; 0,43 <sup>18</sup> €]
Prednisolon	15,10 €	13,00 € [1,77 <sup>17</sup> €; 0,33 <sup>18</sup> €]
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>		
Tiotropium	176,30 €	165,38 € [1,77 <sup>17</sup> €; 9,15 <sup>18</sup> €]
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>		
Omalizumab <sup>14</sup>	263,67 € (75 mg) 4.840,00 € (150 mg)	247,91 € [1,77 <sup>17</sup> €;13,99 <sup>18</sup> €] 4.565,09 € [1,77 <sup>17</sup> €; 273,14 <sup>18</sup> €]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

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

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 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. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **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 2. Dezember 2014, eingegangen am 4. Dezember 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in

seiner Sitzung am 24. Februar 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. Februar 2015 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 24. September 2015 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 29. Januar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mepolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Januar 2016 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 Mepolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juni 2016 statt.

Mit Schreiben vom 6. Juni 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Juni 2016 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 12. Juli 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2015	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Mai 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	14. Juni 2016 28. Juni 2016 5. Juli 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juli 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken